

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 908**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2015** **PCT/IB2015/002521**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16097869**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2015** **E 15869420 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3233863**

54 Título: **Compuestos heteroarílicos de anillo condensado y su uso como inhibidores de TRK**

30 Prioridad:

15.12.2014 US 201462092193 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.10.2024

73 Titular/es:

CMG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
14, Dosan-daero 66-gil, Gangnam-gu
Seoul 06064, KR y
HANDOK INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

KIM, MOONSOO;
LEE, CHAEWOON;
LEE, GILNAM;
YOON, CHEOLHWAN;
SEO, JEONGBEOB;
KIM, JAY, HAK;
LEE, MINWOO;
JEONG, HANKYUL;
CHOI, HYANG;
JUNG, MYUNG, EUN;
LEE, KI, NAM;
KIM, HYUN, JUNG;
KIM, HYE, KYOUNG;
LEE, JAE, IL;
KIM, MISOOON y
CHOI, SOONGYU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 983 908 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 heteroarílicos de anillo condensado y su uso como inhibidores de TRK

5 **Campo**

Esta divulgación se refiere a nuevas entidades químicas y al uso de las entidades como inhibidores de TRK.

10 **Antecedentes**

Los receptores de Trk son receptores de tirosina quinasa de alta afinidad que son activados por Neurotrofinas (NT). La familia de receptores Trk tiene tres miembros: TrkA, TrkB y TrkC. Entre las neurotrofinas se encuentra un grupo de factores de crecimiento solubles, Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) que activa TrkA, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y NT-4/5 que activa TrkB, y Neurotrifina-3 (NT3) que activa TrkC. Los receptores de Trk se expresan ampliamente en tejido neuronal y participan en el mantenimiento, la señalización y la supervivencia de las neuronas (Patapoutian, A. *et al.*, Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272-280).

Se ha demostrado que los inhibidores de la ruta de Trk/neurotrofina son efectivos en numerosos modelos animales preclínicos del dolor. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-NGF y anti-TrkA antagonistas son eficaces en modelos animales de dolor inflamatorio y neuropático y en ensayos clínicos en seres humanos. (Woolf, C. J. *et al.* Neuroscience 1994, 62, 327-331; Zahn, P.K. *et al.* J. Pain 2004, 5, 157-163; McMahon, S. B. *et al.* Nat. Med. 1995, 1, 774-780; Ma, Q. P. y Woolf, C. J. Neuroreport 1997, 8, 807-810; Shelton, D.L. *et al.* Pain 2005, 116, 8-16; Delafroy, L. *et al.* Pain 2003, 105, 489-497; Lamb, K. *et al.* Neurogastroenterol. Motil. 2003, 15, 355-361; Jaggar, S. I. *et al.* Br. J. Anaesth. 1999, 83, 442-448.)

Se ha mostrado que el NGF secretado por células tumorales y tumor que invade macrófagos estimula directamente la TrkA situada en fibras de dolor periférico. Usando diversos modelos de tumores tanto en ratones como en ratas, se demostró que la neutralización de NGF con un anticuerpo monoclonal inhibe el dolor relacionado con el cáncer hasta un grado similar o superior a la dosis máxima tolerada de la morfina. Se ha implicado a la activación de la ruta de BDNF/TrkB en numerosos estudios como un modulador de diversos tipos de dolor, incluyendo dolor inflamatorio (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-695), dolor neuropático (Thompson, S. W. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-7718) y dolor quirúrgico (Li, C.-Q. *et al.* Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Debido a que las TrkA y TrkB quinastas pueden servir como mediador de respuestas biológicas impulsadas por NGF, los inhibidores de TrkA y/u otras Trk quinastas pueden proporcionar un tratamiento eficaz para estados de dolor crónico.

La asociación entre sobreexpresión, activación, amplificación y/o mutación de Trk quinastas y varios cánceres como se observa con estudios realizados en neuroblastoma (Brodeur, G.M. Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), cáncer de ovario (Kruettgen *et al.* Brain Pathology 2006, 16:304-310), cáncer de próstata (Dionne *et al.* Clin. Cancer Res. 1998, 4(8), 1887-1898), cáncer de páncreas (Dang *et al.* J of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5), 850-858), tumores neuroendocrinos de células grandes (Marchetti *et al.* Human Mutation 2008, 29(5), 609-616) y cáncer colorrectal (Bardelli, A. Science 2003, 300, 949) respalda el razonamiento de que las implicaciones terapéuticas de un inhibidor de Trk efectivo pueden extenderse mucho más allá de la terapia contra el dolor. En modelos preclínicos de cáncer, inhibidores de molécula pequeña no selectivos de TrkA, B y C fueron eficaces tanto en la inhibición del crecimiento tumoral como en la detención de la metástasis del tumor (Nakagawara, A. Cancer Letters 2001, 169:107-114; Meyer, J. *et al.* Leukemia 2007, 1-10; Pierottia, M. A. y Greco A. Cancer Letters, 2006, 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. *et al.* Cancer Res 2008, 68(2), 346-351).

Además, la inhibición de la ruta de neurotrofina/Trk ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias, incluyendo asma (Freund-Michel, V. *et al.* Pharmacology & Therapeutics 2008, 117(1), 52-76), cistitis intersticial (Hu Vivian Y, *et al.* The Journal of Urology 2005, 173(3), 1016-1021), enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo 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.* J. Investigative Dermatology 2004, 122(3), 812-819).

Se ha mostrado también que la modulación de la ruta de neurotrofina/Trk tiene un efecto en la etiología en enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer (Sohrabji, F. *et al.* Neuroendocrinology 2006, 27(4), 404-414).

La bibliografía reciente ha identificado nuevas fusiones de genes en pacientes con cánceres de pulmón que albergan el dominio quinasa del gen NTRK1 que codifica la proteína TrkA de receptor del factor de crecimiento nervioso de alta afinidad (Vaishnavi, A. *et al.* Nature Medicine 2013, 19(11), 1469-1472).

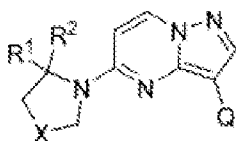
La información anterior se proporciona como antecedentes para entender las características de la invención y no constituye una admisión de la técnica anterior.

Los documentos WO 2012/034095 A1, WO2011/006074A1, WO 2011/146336 A1 y WO 2011/029027 A1 divulgan compuestos de pirazolo [1,5-a] pirimidina con sustituyentes característicos en la posición 3 que son diferentes del sustituyente Q de los compuestos reivindicados.

5 Sumario

La presente solicitud desvela nuevas entidades químicas. Estas nuevas entidades químicas pueden funcionar como inhibidores de Trk y se cree que son útiles en el tratamiento de múltiples tipos de dolor agudo y crónico incluyendo, pero sin limitación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, y dolor asociado con cáncer, cirugía y fracturas de huesos. Se cree también que los compuestos son útiles en el tratamiento de cáncer, inflamación, enfermedades neurodegenerativas y determinadas enfermedades infecciosas.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

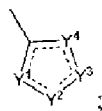
en donde

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, alcoxi C1-C4 lineal y alcoxi C1-C4 ramificado;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal y alquilo C1-C4 ramificado;

X se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- y -CH(Z)-, en donde Z es halógeno; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=CR³C(O)NR⁴R⁵, -C≡CC(O)NR⁴R⁵, y



en donde R³ es hidrógeno o halógeno,

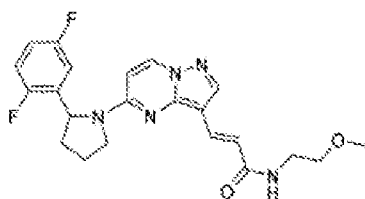
en donde -NR⁴R⁵ o bien forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros o bien no forma una estructura de anillo, siendo el anillo heterocíclico un anillo o bien de heteroarilo o bien heterocicloalquilo, en donde, cuando -NR⁴R⁵ forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, el anillo heterocíclico de 4-7 miembros incluye un segundo heteroátomo opcional además del nitrógeno de -NR⁴R⁵ y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 lineal, alquilo C1-C6 ramificado, hidroxilo, ácido carboxílico, ácido alquilo C1-C4 lineal carboxílico y ácido alquilo C1-C4 ramificado carboxílico ramificado,

en donde, cuando -NR⁴R⁵ no forma una estructura de anillo, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal y alquilo C1-C6 ramificado, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, alquilo C1-C6 ramificado opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, y cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo,

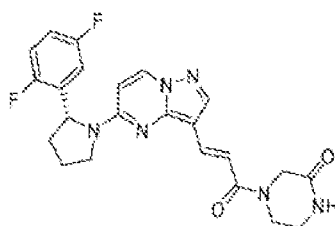
en donde cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH, N, O, S, -CR⁶ y -NR⁶,

en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, anillo de arilo de 5-6 miembros, anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, -NHCO-(anillo de arilo) y -CH₂CO-(anillo heterocíclico de C3-C6 miembros).

La invención también se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en

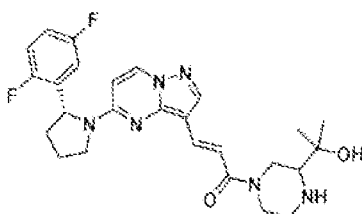


Compuesto químico 46



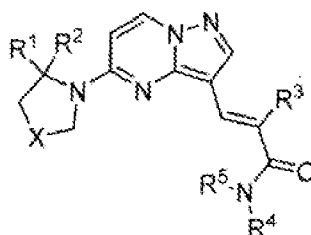
Compuesto químico 51

5 y



Compuesto químico 52

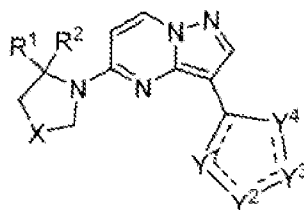
El compuesto de Fórmula I puede ser un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

10

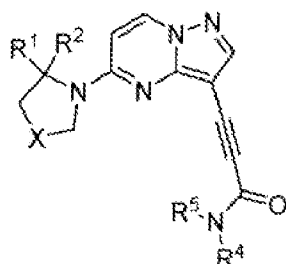
El compuesto de Fórmula I puede ser un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

15

El compuesto de Fórmula I puede ser un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

La sal del compuesto de Fórmula I puede seleccionarse entre el grupo que consiste en acetato, benzoato, besilato, bitartrato, bromuro, carbonato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, difosfato, salicilato, disalicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, trietoduro, trifluoroacetato y valerato.

Otro aspecto de la invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por TRK seleccionada entre el grupo que consiste en carcinoma papilar tiroideo, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma. El método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de tal tratamiento.

Aun otro aspecto de la invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método para inhibir una enzima TRK. El método comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita dicha inhibición.

Descripción detallada de las realizaciones

Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención. Aunque se han mostrado y descrito en el presente documento algunas realizaciones de la presente invención, tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. Debe entenderse que se pueden emplear varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento para llevar a la práctica la invención. Los expertos en la materia apreciarán que son posibles numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de aspectos de la invención.

Los encabezamientos de sección utilizados en el presente documento tienen fines organizativos únicamente y no deben considerarse limitantes de la materia objeto que se describe.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la que pertenece la materia objeto reivindicada. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para los términos y expresiones en el presente documento, prevalecen los de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de este tipo, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y la información particular en Internet puede aparecer y desaparecer, pero puede encontrarse información equivalente buscando en Internet u otra fuente de referencia apropiada. La referencia a los mismos evidencia la disponibilidad y diseminación pública de dicha información.

Obsérvese que la descripción general anterior y la descripción detallada a continuación tienen una finalidad únicamente ilustrativa y explicativa y no restringen ninguna materia objeto reivindicada. En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa. Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. También cabe señalar que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "que incluye" e "incluido" no es limitante. De forma análoga, el uso de la expresión "que comprende", así como otras formas, tales como "comprender", "comprende" y "comprendido" no es limitante.

La definición de términos químicos estándar se puede encontrar en obras de referencia, incluyendo Carey y

Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY", 4ª ED. Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, espectroscopía IR y UV/Vis y farmacología, dentro de la experiencia en la materia. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y las técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica que se describen en el presente documento son las conocidas en la técnica. Pueden usarse técnicas convencionales para síntesis química, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y suministro, y tratamiento de pacientes. Las reacciones y técnicas de purificación pueden realizarse, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se consigue normalmente en la técnica o como se describe en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden llevarse a cabo generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la materia puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

Donde los grupos sustituyentes se especifican por sus Fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas engloban igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como ejemplo no limitante, CH_2O es equivalente a OCH_2 . A menos que se indique otra cosa, el uso de expresiones químicas generales, tales como, pero sin limitación, "alquilo", "amina", "arilo", son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo", como se usa en el presente documento, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos presentados en el presente documento pueden tener uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S, o combinaciones de las mismas. De forma análoga, los compuestos presentados en el presente documento pueden tener uno o más dobles enlaces y pueden existir en las configuraciones E (trans) o Z (cis), o combinaciones de las mismas. Deberá entenderse que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero particular incluirá todos los estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros y mezclas de los mismos posibles. Por lo tanto, los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas configuracionales estereoisoméricas, regioisoméricas, diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas separadas, así como las mezclas correspondientes de las mismas. Las técnicas para invertir o dejar sin cambios un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica y están dentro de la capacidad de un experto en la materia elegir un método apropiado para una situación particular. Véase, por ejemplo, Fumiss *et al.* (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5ª ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

La expresión "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos mediante el enlace son parte de una subestructura más grande.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa o bien "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define a continuación. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, CH_2CH_3), completamente sustituido (por ejemplo, CF_2CF_3), monosustituido (por ejemplo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier parte entremedias de completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, CH_2CHF_2 , CF_2CH_3 , CFHCHF_2 , etc.). Los expertos en la materia entenderán con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que dichos grupos no pretenden introducir ningún patrón de sustitución o sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen como grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente *ad infinitum*) que sea estéricamente poco práctico y/o sintéticamente inviable. Por lo tanto, se entenderá generalmente que cualquier sustituyente descrito tiene un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 Daltons, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 Daltons (excepto en los casos en donde se pretenden claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, RNA y similares).

Como se usa en el presente documento, $\text{C}_1\text{-C}_n$, incluye $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, ..., $\text{C}_1\text{-C}_n$. Solamente a modo de ejemplo, un grupo designado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos $\text{C}_1\text{-C}_2$ y $\text{C}_1\text{-C}_3$. Por lo tanto, a modo de ejemplo solamente, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono o 10 átomos de carbono.

Los términos "heteroátomo" o "hetero", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre

oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos. Cuando dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes entre sí.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", solo en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquilo C₁-C₆" o "alquilo C₁₋₆", significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo.

El término "alquileo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical definido anteriormente, alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂), etileno (-CH₂CH₂), propileno (-CH₂CH₂CH₂), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂) y similares.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces de carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación cis o trans alrededor de los doble(s) enlace(s), y se entenderá que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo (CH=CH₂), 1-propenilo (CH₂CH=CH₂), isopropenilo [C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquenilo C₂-C₆" o "alquenilo C₂₋₆", significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más triples enlaces de carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquinilo C₂-C₆" o "alquinilo C₂₋₆", significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico.

El término "alifático", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, no cíclico, de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido. Por lo tanto, el término colectivamente incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a estructuras de alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido, respectivamente, como se ha descrito anteriormente, en las que uno o más de átomos de carbono de la cadena del esqueleto (y cualquier átomo de hidrógeno asociado, según sea apropiado) están en cada caso sustituidos independientemente con un heteroátomo (es decir un átomo distinto de carbono, tal como, aunque sin limitación, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño o combinaciones de los mismos).

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido, respectivamente, como se ha definido anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de los mismos. Cuando dos o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse con átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo). Cuando dos o más átomos de hidrógeno pueden sustituirse con átomos de halógeno que no son todos iguales entre sí (por ejemplo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetinilo.

Los términos "ciclo", "cíclico", "anillo" y "miembro de anillo", como se usa en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura cerrada covalentemente, incluyendo sistemas de anillo alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos condensados o no condensados como se describe en el presente documento. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema de anillo condensado. La expresión "de tantos miembros" está destinada a indicar el número de átomos

esqueléticos que constituyen el anillo. Por lo tanto, a modo de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

- 5 El término "condensado", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

- 10 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un anillo de monorradical hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido, que contiene de tres a aproximadamente quince átomos de carbono de anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono de anillo, aunque pueden incluir átomos no de carbono de anillo adicionales como sustituyentes (por ejemplo, metilciclopropilo).

- 15 Un ejemplo no limitante de "cicloalquilo" incluye azinilo, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidino, oxepano, tiepanilo, oxazepino, diazepino, tiazepino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizino y similares. Los términos también incluyen todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitación, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

- 20 El término "aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto de anillo plano, cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones at deslocalizados que contiene $4n+2$ n electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los grupos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos y pueden ser monocíclicos o policíclicos de anillos condensados. El término aromático abarca tanto todos los anillos que contienen carbono (por ejemplo, fenilo) y aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, piridina).

- 30 El término "arilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono de anillo, e incluye anillos arilo condensados y no condensados. Un radican de anillo arilo condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados en donde el anillo de unión es un anillo de arilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono de anillo, así como aquellos que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono de anillo. Un ejemplo no limitante de un grupo arilo de anillo único incluye fenilo; un grupo arilo de anillo condensado incluye naftilo, fenantreno, antraceno, azuleno; y un grupo bi-arilo no condensado incluye bifenilo.

- 40 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a monorradicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente veinte átomos de anillo de esqueleto, en donde uno o más de los átomos de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero sin limitarse a estos átomos y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. Cuando dos o más heteroátomos están presentes en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes entre sí. El término heteroarilo incluye radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos condensados y no condensados que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos de anillo de esqueleto, así como aquellos que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos de anillo de esqueleto. La unión a un grupo heteroarilo puede ser a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Por lo tanto, como ejemplo no limitante, un grupo imidazol puede unirse a una molécula original mediante cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). De forma análoga, un grupo heteroarilo puede estar además sustituido mediante cualquiera o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados en donde el anillo de unión es un anillo heteroaromático y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo de un solo anillo incluye piridilo; los grupos heteroarilo de anillos condensados incluyen benzoimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo bi-heteroarilo no condensado incluye bipyridinilo. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación, furano, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isquinolinilo, indolizino, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo y similares, y sus óxidos, tales como, por ejemplo, piridil-N-óxido y similares.

- 65 El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere colectivamente a grupos heteroalíciclilo y heteroarilo. En el presente documento, siempre que se indica el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C_1-C_6), al menos un átomo no de carbono (el heteroátomo) ha de estar presente en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo C_1-C_6 " se refieren solo al número de átomos de

carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los dos a cuatro átomos restantes o bien son átomos de carbono o bien son heteroátomos). Para los heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos tienen que tener al menos cinco átomos en el anillo. El enlace (es decir la unión a una molécula original o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo en combinación, se refiere a un radical alquil éter, O-alquilo, incluyendo los grupos O-alifático y O-carbociclo, en donde los grupos alquilo, alifático y carbociclo pueden estar opcionalmente sustituidos, y en donde los términos alquilo, alifático y carbociclo son como se definen en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable, tales como, aunque sin limitación, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un compuesto de esta invención con una molécula de disolvente formada mediante solvatación. En algunas situaciones, el solvato se refiere a un hidrato, es decir, la molécula de disolvente es una moléculas de agua, la combinación de un compuesto de esta invención y agua forma un hidrato.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente, o de otro modo, indeseables. Los compuestos descritos en el presente documento pueden poseer grupos ácidos o básicos y por tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, formando una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en el presente documento con un mineral o ácido orgánico o una base inorgánica, y dichas sales incluyen, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfato, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexina-1,6-dioato, hidroxibenzoato, hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfato, sulfato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato undeconato y xilenosulfonato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables (véanse ejemplos en Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.). Además, los compuestos descritos en el presente documento que pueden comprender un grupo ácido libre pueden reaccionar con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, IV' (alquilo C₁₋₄)₄, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno contenido en los mismos. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Véase, por ejemplo, Berge et al., *supra*.

El término "polimorfo" o "polimorfismo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de esta invención presente en diferentes formas de látex cristalino.

El término "c", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de un compuesto de esta invención derivado de un grupo oxoácido y un grupo hidroxilo, cualquiera de los cuales puede estar presente en el compuesto de esta invención.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a un isómero que se interconvierte

fácilmente a partir de un compuesto de esta invención mediante por ejemplo, migración de un átomo de hidrógeno o protón.

La expresión "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención farmacéuticamente aceptable, que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo farmacéuticamente activo del mismo. Concretamente, los derivados o profármacos preferidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención cuando dichos compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo a un compuesto oralmente administrado absorberse más fácilmente en la sangre) o que potencian la administración del compuesto precursor a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático).

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de *N*-acilo, derivados de *N*-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de las aminas terciarias, *N*-bases de Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En la técnica se conocen bien diferentes formas de profármacos. Véanse, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y *Method in Enzymology*, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, págs. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, págs. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38. Los profármacos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los siguientes grupos y combinaciones de estos grupos; profármacos derivados de amina: Los profármacos de hidroxí incluyen, pero sin limitación, ésteres de aciloxialquilo, ésteres de alcocarboniloxialquilo, ésteres de alquilo, ésteres de arilo y ésteres que contienen disulfuro.

El término "inhibidor de Trk", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que presenta una CI_{50} , con respecto a la actividad Trk, de no más de aproximadamente 100 μM de actividad, de no más de aproximadamente 50 μM , como se mide en el ensayo de pan-Trk quinasa que se describe generalmente en el presente documento. " CI_{50} " es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, Trk) hasta la mitad del valor máximo. Se ha descubierto que los compuestos descritos en el presente documento presentan inhibición contra Trk. Los compuestos de la presente invención presentan preferiblemente una CI_{50} con respecto a Trk de no más de aproximadamente 10 μM , más preferentemente, no más de aproximadamente 5 μM preferiblemente, no más de aproximadamente 1 μM , y de manera sumamente preferible, no más de aproximadamente 200 nM, como se mide en el ensayo de Trk quinasa que se describe en el presente documento.

El término "selectivo", "selectivamente", o "selectividad", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de esta invención que tiene un valor de CI_{50} inferior para una enzima Trk en comparación con cualquier otra enzima (por ejemplo, al menos 2, 5, 10 o más veces inferior).

El término "sujeto", "paciente" o "individuo" como se usa en el presente documento en referencia a individuos que padecen un trastorno, un trastorno, una afección, y similares, abarca a mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, oveja, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Las expresiones "tratar", "tratando" o "tratamiento", y otros equivalentes gramaticales como se usa en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, aliviar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección producida por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección y se pretende incluir la profilaxis. Los términos incluyen además conseguir un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un reactivo o compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos

terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

5 Los términos "administrar", "administrando", "administración" y similares, como se usa en el presente documento, se refieren a los métodos que pueden usarse para posibilitar el suministro de compuestos o composiciones al sitio de acción biológica deseado. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión),
10 administración tópica y rectal. Los expertos en la materia estarán familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, como se analiza en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual; Pergamon; y Remington's *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

15 El término "aceptable", como se usa en el presente documento, con respecto a una Formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no suprima la actividad o las propiedades biológicas de los compuestos descritos en el presente documento, y que sea relativamente atóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

25 El término "portador", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente atóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

30 El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador hormonal que potencia la actividad de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

35 El término "antagonista", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático o un modulador hormonal, que disminuye o evita la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

40 El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana, ya sea directa o indirectamente, a fin de alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

45 El término "modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con una diana directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero sin limitación, las interacciones de un agonista y un antagonista.

50 Las expresiones "mejorar" o "que mejora", como se usa en el presente documento, significan aumentar o prolongar o bien la potencia o bien la duración de un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, la expresión "que mejora" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, en potencia o en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema.

Una "cantidad potenciadora eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

55 Las expresiones "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a una terapia farmacéutica resultante de la mezcla o la combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento, y al menos un coagente, se administran simultáneamente a un paciente en forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento, y al menos un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas, de forma simultánea, concurrente o secuencial con límites de tiempo intermedios variables, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el organismo del paciente. Estas también se aplican a las terapias de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

65 Las expresiones "administración simultánea", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos

seleccionados a un solo paciente y se pretende que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes se administran por la misma vía de administración o una diferente o en el mismo momento o en momentos diferentes. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se coadministrarán con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el/los otro(s) agente(s) se administra(n) en una única composición.

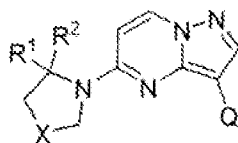
El término "metabolito", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto.

El término "metabolito activo", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto.

El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los que una sustancia particular se modifica por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse más información sobre el metabolismo en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9.^a edición, McGraw-Hill (1996).

Compuestos novedosos

De acuerdo con las realizaciones de la invención, los compuestos químicos novedosos incluyen un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 basándose en la



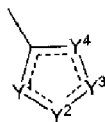
Fórmula I

o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2.

R¹ de Fórmula es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes, en donde los uno o más grupos sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, alcoxi C1-C4 lineal y alcoxi C1-C4 ramificado.

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal y alquilo C1-C4 lineal ramificado.

Además, en la Fórmula I, X se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- y CH₂(Z), en donde Z es un halógeno. Además, en la Fórmula I, Q se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=CR³C(O)NR⁴R⁵-, -C≡CC(O)NR⁴R⁵-, y



R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o halógeno.

-NR⁴R⁵ o bien forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros o bien no forma una estructura de anillo, siendo el anillo heterocíclico un anillo o bien de heteroarilo o bien heterocicloalquilo.

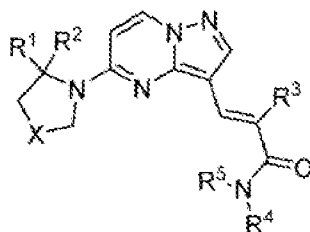
En donde -NR⁴R⁵ forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, el anillo heterocíclico de 4-7 miembros incluye un segundo heteroátomo opcional además del nitrógeno de -NR⁴R⁵ y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 lineal, alquilo C1-C6 ramificado, hidroxilo, ácido carboxílico, ácido alquilo C1-C4 lineal carboxílico y ácido alquilo C1-C4 ramificado carboxílico ramificado.

En donde -NR⁴R⁵ no forma una estructura de anillo, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal y alquilo C1-C6 ramificado, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo

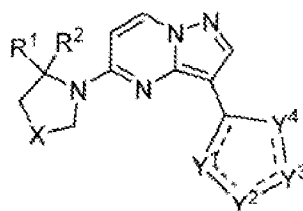
C1-C6 lineal opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, alquilo C1-C6 ramificado opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, y cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo.

- 5 cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH, N, O, S, -CR⁶ y -NR⁶, en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, anillo de arilo de 5-6 miembros, anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, -NHCO-(anillo de arilo) y -CH₂CO-(anillo heterocíclico de C3-C6 miembros).

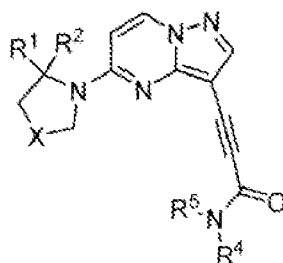
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede ser un compuesto de Fórmula II, III o IV:



Fórmula II



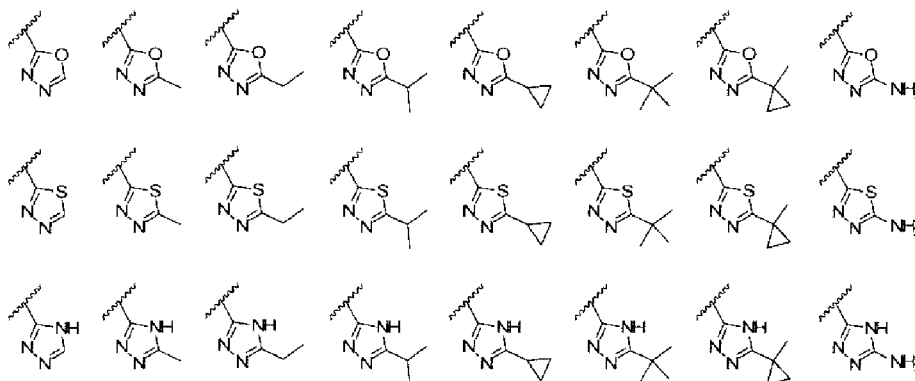
Fórmula III

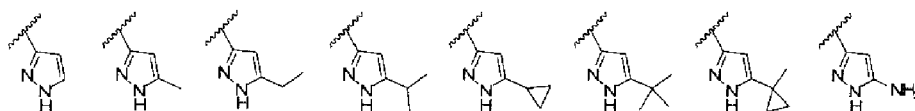


Fórmula IV

En algunas realizaciones, algunos compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen una estructura en donde,

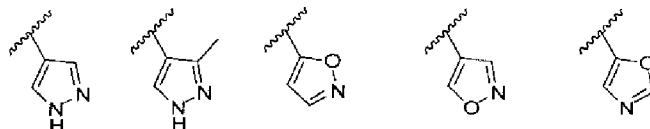
- 20 Q son anillos heteroarilo de 5-6 miembros incluyendo, pero sin limitación, las siguientes estructuras:





y tautómeros de los anteriores.

5 Ejemplos adicionales de Q incluyen las siguientes estructuras:



10 En ciertas realizaciones, R^5 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, $-C(CH_3)_2CH_2F$, $-CHCF_2$, CH_2CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y $CH(CH_3)CF_3$.

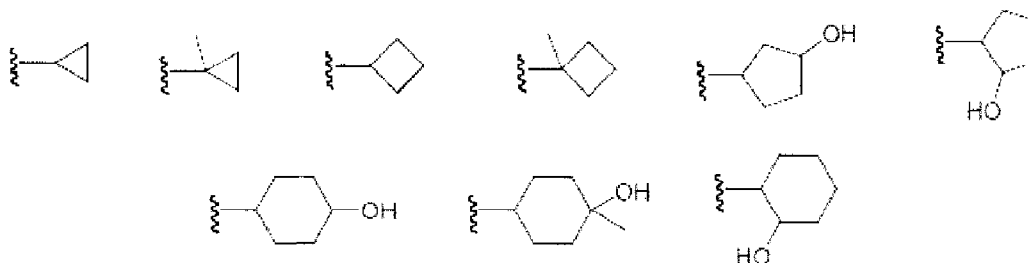
En ciertas realizaciones, R^5 es -hidroxialquilo (C1-C6). Los ejemplos incluyen $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_2OH)C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OCH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OCH_3$. Un ejemplo particular es $-CH_2CH_2OH$ o $CH_2CH_2OCH_3$.

En una realización, R^5 es -hidroxialquilo (C1-C6) y R^4 es hidrógeno.

20 En una realización, R^5 es -hidroxialquilo (C1-C6) o y R^4 es -alquilo (C1-C6).

En ciertas realizaciones, R^5 es -dihidroxialquilo (C2-C6). Los ejemplos incluyen $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-CH(CH_2OH)_2$ y $-CH(CH_2OH)(CHOHCH_3)$. Los ejemplos particulares incluyen $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ y $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$. En una realización, R^5 es -dihidroxialquilo (C2-C6) y R^4 es hidrógeno. En una realización, R^5 es -dihidroxialquilo (C2-C6) y R^4 es -alquilo (C1-C6).

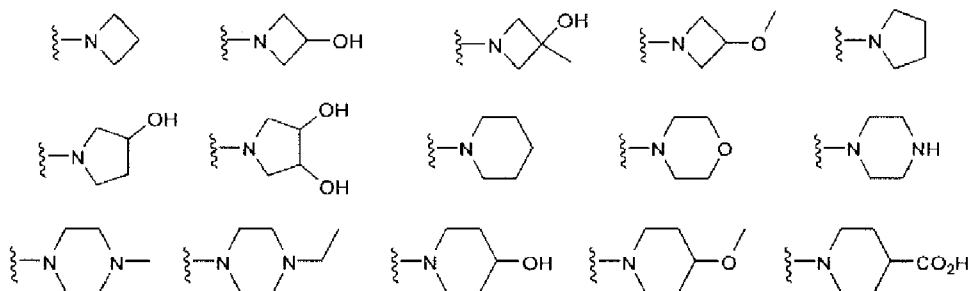
En ciertas realizaciones R^5 es:



30

En ciertas realizaciones, NR^4R^5 forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que opcionalmente tiene un segundo heteroátomo del anillo seleccionado entre N y O, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C1-C6), OH, COOH y (alquilo C1-C3)COOH. En ciertas realizaciones, el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares incluyen, pero sin limitación, las siguientes estructuras:

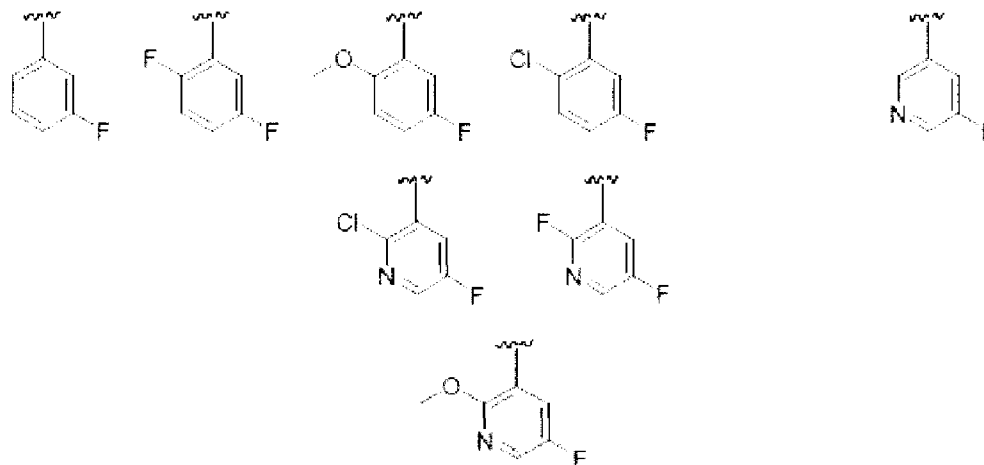
40



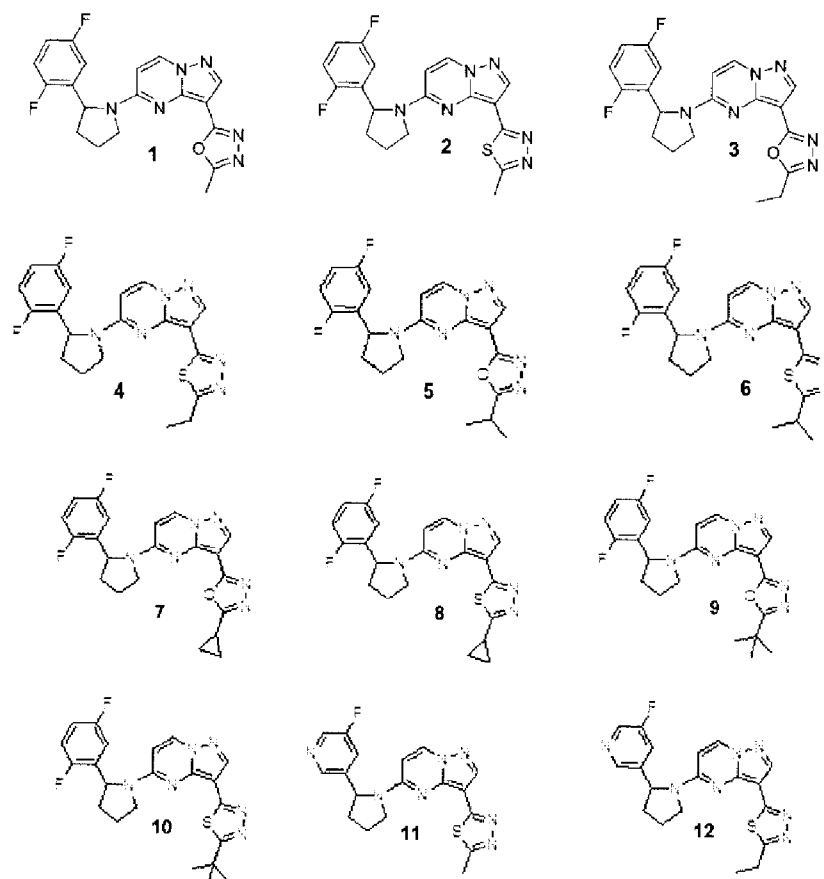
45

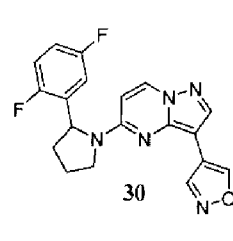
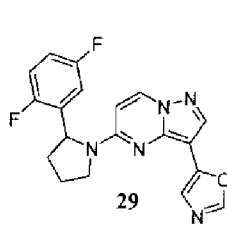
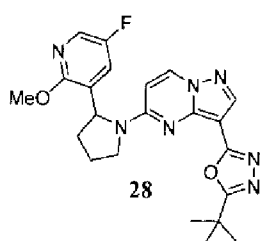
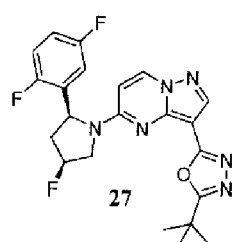
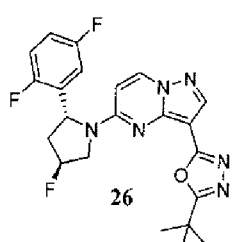
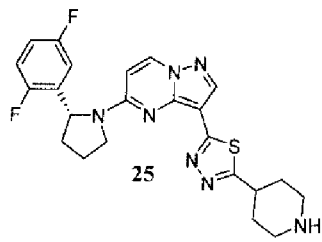
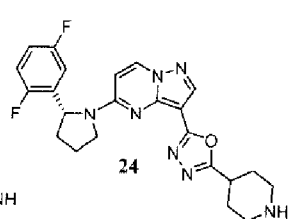
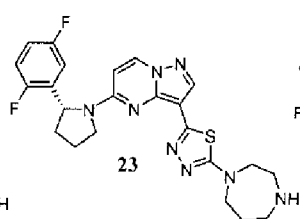
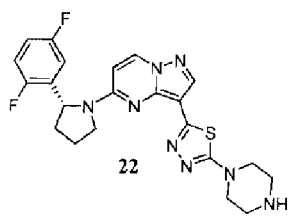
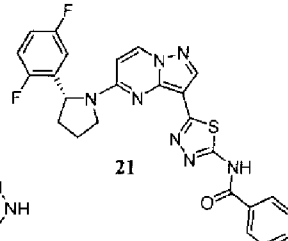
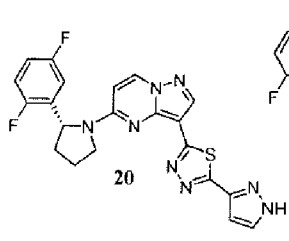
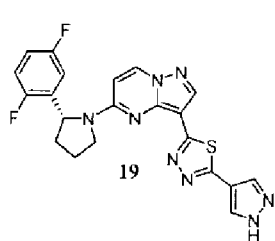
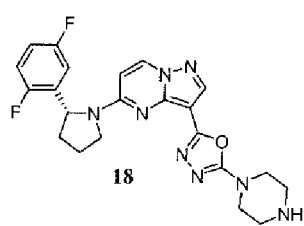
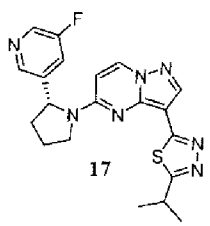
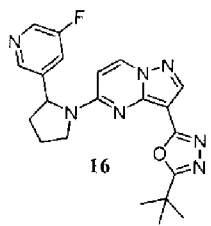
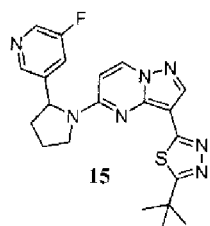
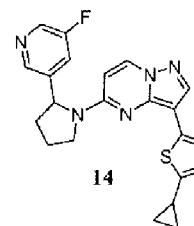
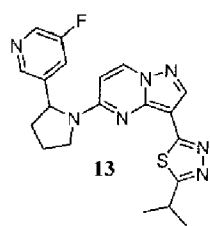
En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxi (C1-C4), $-CF_3$, $-CHF_2$, $-O$ (alquilo C1-C4), -alquilo (C1-C4) y NH_2 , o un

anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y S, en donde dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -O(alquilo C1-C4), alquilo (C1-C4). Los ejemplos particulares incluyen, pero sin limitación, las siguientes estructuras:



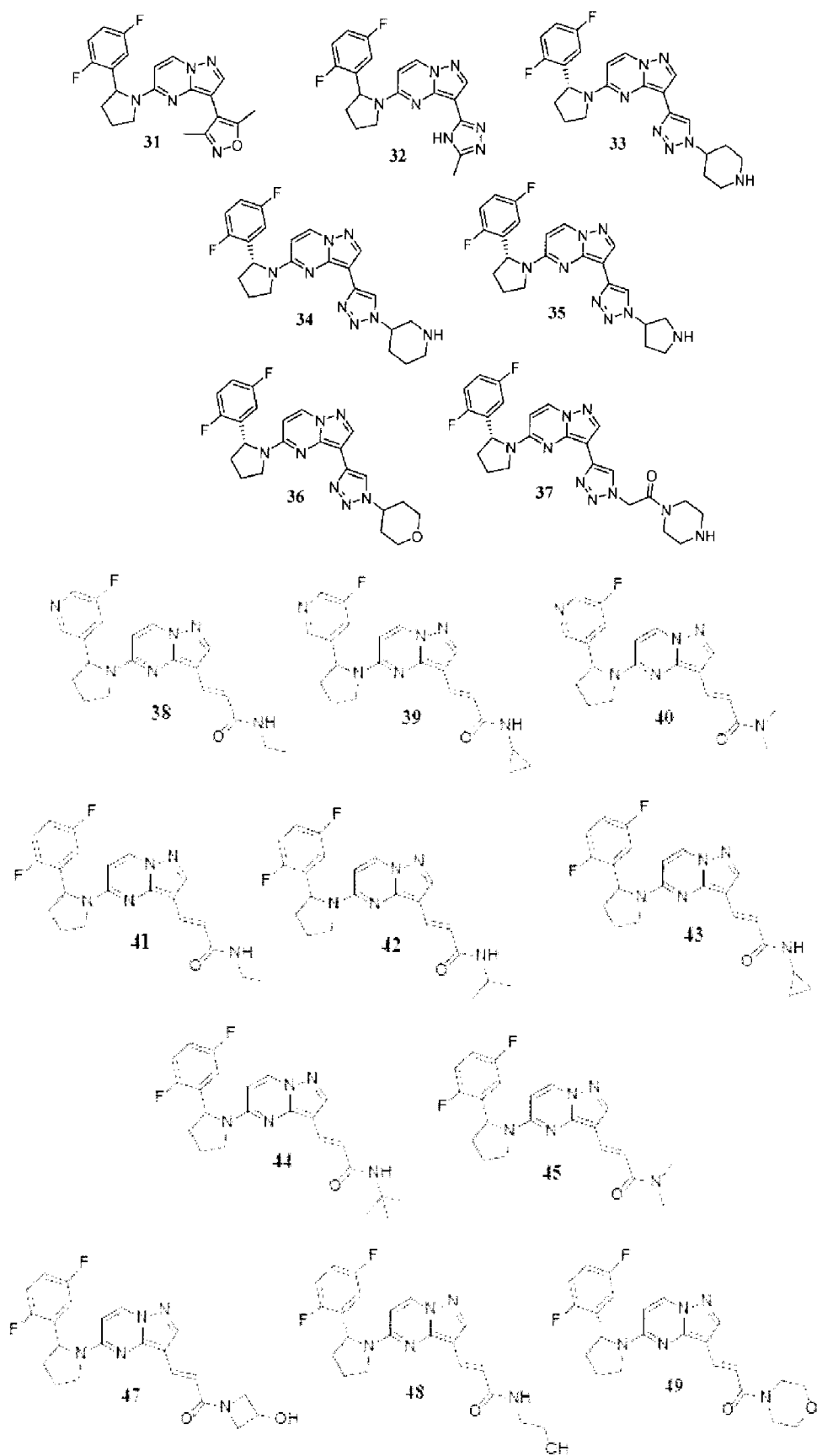
En realizaciones, Las Fórmulas I, II, III y IV incluyen los compuestos mostrados a continuación:





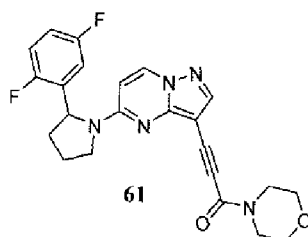
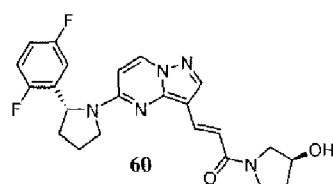
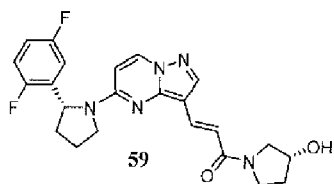
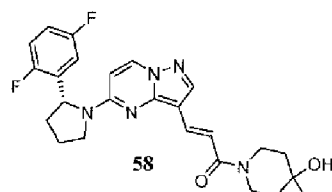
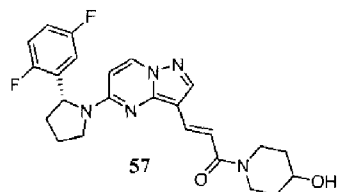
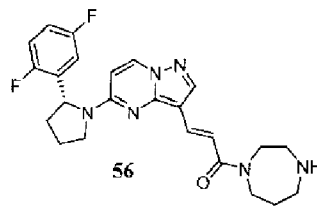
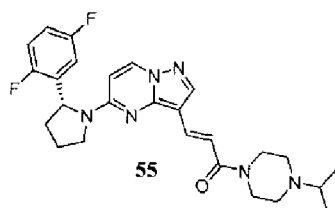
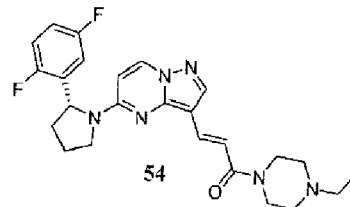
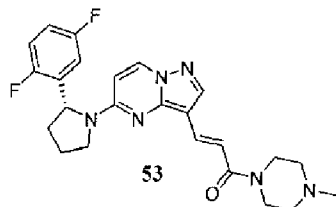
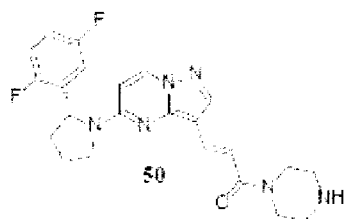
5

10



5

10



Cuando los compuestos divulgados en el presente documento tienen al menos un centro quiral, pueden existir como enantiómeros individuales y diastereómeros o como mezclas de dichos isómeros, incluyendo racematos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se lleva a cabo mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos del experto en la técnica. A menos que se indique otra cosa, todos los mencionados isómeros y las mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de los compuestos divulgados en el presente documento. Además, los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir en una o más formas cristalinas o amorfas. A menos que se indique otra cosa, se incluyen todas las mencionadas formas en el alcance de los compuestos divulgados en el presente documento incluyendo cualesquiera formas polimórficas. Además, algunos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. A menos que se indique otra cosa, dichos solvatos están incluidos en el alcance de los compuestos divulgados en el presente documento.

Los expertos en la materia reconocerán que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden ser relativamente representados a través de otras

estructuras químicas, incluso en forma cinética; el experto reconoce que dichas estructuras pueden únicamente representar una parte muy pequeña de una muestra de tal(es) compuesto(s). Dichos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no estén representados en el presente documento.

Puede haber presentes isótopos en los compuestos descritos. Cada elemento químico según se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, se puede entender o divulgar explícitamente que un átomo de hidrógeno se encuentra presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que se pueda encontrar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo, pero sin limitaciones, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto engloba todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

Composiciones farmacéuticas, tratamiento de enfermedades, administración

Los compuestos novedosos divulgados anteriormente son inhibidores de TrkA, TrkB y/o TrkC y son útiles para tratar el dolor, cánceres y otras enfermedades hiperproliferativas. En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica incluyendo uno o más de los compuestos químicos de Fórmula I o sus sales, solvatos, polimorfos, ésteres, tautómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del dolor, cánceres y otras enfermedades hiperproliferativas.

En realizaciones, la composición farmacéutica incluye una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la composición farmacéutica incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvantes y/o excipientes. En algunas realizaciones, una composición de este tipo puede contener al menos uno de conservantes, agentes para retrasar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes y otros vehículos, adyuvantes y/o excipientes como ingredientes inertes. La composición puede formularse con un método bien conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica se encuentra en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación prolongada, solución y suspensión. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para inyección parenteral, tal como una solución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se encuentra en una forma adecuada para administración oral. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica se encuentra en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución y suspensión para administración oral, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica a un sujeto para el tratamiento del dolor, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, ciertas enfermedades infecciosas, cáncer, otras afecciones o enfermedades hiperproliferativas moduladas por la cascada de Trk en un mamífero, incluyendo el ser humano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método para inhibir una enzima Trk. El método comprende poner en contacto dicha enzima Trk con una cantidad de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir dicha enzima, en donde dicha enzima se inhibe. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para inhibir selectivamente una enzima Trk.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para inhibir una enzima Trk.

En realizaciones, la enzima Trk es Trk quinasa. En algunas realizaciones, la enzima Trk es TrkA. En algunas realizaciones, la enzima Trk es TrkB. En algunas realizaciones, la enzima Trk es TrkC.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I pueden inhibir selectivamente una enzima TrkA, enzima TrkB o enzima TrkC. En algunas realizaciones diferentes, los compuestos de Fórmula I pueden no tener una

selectividad de la enzima TrkA, enzima TrkB y enzima TrkC.

En algunas realizaciones, la puesta en contacto tiene lugar dentro de una célula. En realizaciones adicionales o alternativas, la célula es una célula de mamífero. En realizaciones adicionales o alternativas, la célula de mamífero es una célula humana. En realizaciones alternativas o adicionales, la enzima Trk se inhibe con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad mediada por Trk en un individuo que padece dicha enfermedad que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad mediada por Trk.

En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En realizaciones alternativas o adicionales, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones alternativas o adicionales, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 6 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día.

En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su administración a un mamífero.

En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásicos.

En realizaciones alternativas o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 1 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 2 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 3 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 4 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 5 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 10 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 20 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 25 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 30 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 40 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 50 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 60 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al menos al 70 %. En realizaciones adicionales o alternativas, la enzima se inhibe al

En algunas realizaciones, las células cancerosas comprenden células de cáncer cerebral, de mama, de pulmón, de ovario, de páncreas, de próstata, renal o colorrectal. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición se administra con al menos un agente terapéutico. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones alternativas o adicionales, los agentes antineoplásicos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético.

En algunas realizaciones, las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 1 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 2 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 3 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 4 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 5 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 10 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 20 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 25 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 30 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 40 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 50 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 60 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 70 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 75 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 80 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 90 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, el 100 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones alternativas o adicionales, esencialmente todas las células cancerosas se degradan.

En algunas realizaciones, las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 1 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 2 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 3 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 4 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 5 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 10 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 20 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 25 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 30 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 40 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 50 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 60 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 70 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 75 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 80 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 90 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, el 100 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones alternativas o adicionales, esencialmente todas las células cancerosas se destruyen.

En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 1 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 2 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 3 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 4 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 5 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 10 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 20 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 25 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 30 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 40 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 50 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 60 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 70 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 75 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 80 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 90 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 100 %. En realizaciones alternativas o adicionales, se usa una

composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

La presente divulgación también se refiere a un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad proliferativa.

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmunitaria o aterosclerosis. En realizaciones alternativas o adicionales, la enfermedad proliferativa es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones alternativas o adicionales, la enfermedad proliferativa se selecciona entre el grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas y enfermedad maligna. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones alternativas o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral o carcinoma corticosuprarrenal. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia aguda de linfocitos pre-B. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia linfocítica crónica de linfocitos B. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal.

En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad proliferativa es un mamífero. En realizaciones

alternativas o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones alternativas o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz del mismo.

10 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria.

15 En realizaciones alternativas o adicionales, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica, artritis piogénica, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, esofagitis de reflujo, enfermedad de Crohn, gastritis, asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, psoriasis, eccema o esclerodermia. En algunas
20 realizaciones, la composición que comprende un compuesto de la Fórmula se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición que comprende un compuesto de la Fórmula se administra junto con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal.

25 En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

40 En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad inflamatoria es un mamífero. En realizaciones alternativas o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones alternativas o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento o la profilaxis del cáncer en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de un cáncer.

60 En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones alternativas o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer cerebral o carcinoma corticosuprarrenal. En realizaciones alternativas o adicionales,

el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia aguda de linfocitos pre-B. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es leucemia linfocítica crónica de linfocitos B. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones alternativas o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásicos. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal.

En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones alternativas o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones alternativas o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para reducir el tamaño de un tumor, inhibir el crecimiento de tamaño tumoral, reducir la proliferación tumoral o evitar la proliferación tumoral en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para reducir el tamaño de un tumor, inhibir el crecimiento de tamaño tumoral, reducir la proliferación tumoral o evitar la proliferación tumoral.

En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor se reduce. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 1 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 2 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 3 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 4 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 5 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 10 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 20 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 25 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 30 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce

en al menos el 40 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 50 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 60 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 70 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 75 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 80 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 85 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 90 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tamaño de un tumor se reduce en al menos el 95 %. En realizaciones alternativas o adicionales, el tumor se erradica. En algunas realizaciones, el tamaño de un tumor no aumenta.

En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 1 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 2 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 3 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 4 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 5 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 10 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 20 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 25 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 30 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 40 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 50 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 60 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 70 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 75 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 80 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 90 %. En algunas realizaciones, la proliferación tumoral se reduce en al menos el 95 %. En algunas realizaciones, se evita la proliferación tumoral.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre el grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásicos.

En realizaciones alternativas o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas, enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasas, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyético. En realizaciones alternativas o adicionales, el agente terapéutico se selecciona entre taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal.

En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones alternativas o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones alternativas o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula I

o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente, en donde el efecto se selecciona entre el grupo que consiste en la inhibición de diversos cánceres, enfermedades inmunitarias y enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, el efecto es la inhibición de diversos cánceres. En realizaciones alternativas o adicionales, el efecto es la inhibición de enfermedades inmunológicas. En realizaciones alternativas o adicionales, el efecto es la inhibición de enfermedades inflamatorias.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para la inhibición de diversos cánceres, enfermedades inmunológicas y/o enfermedades inflamatorias.

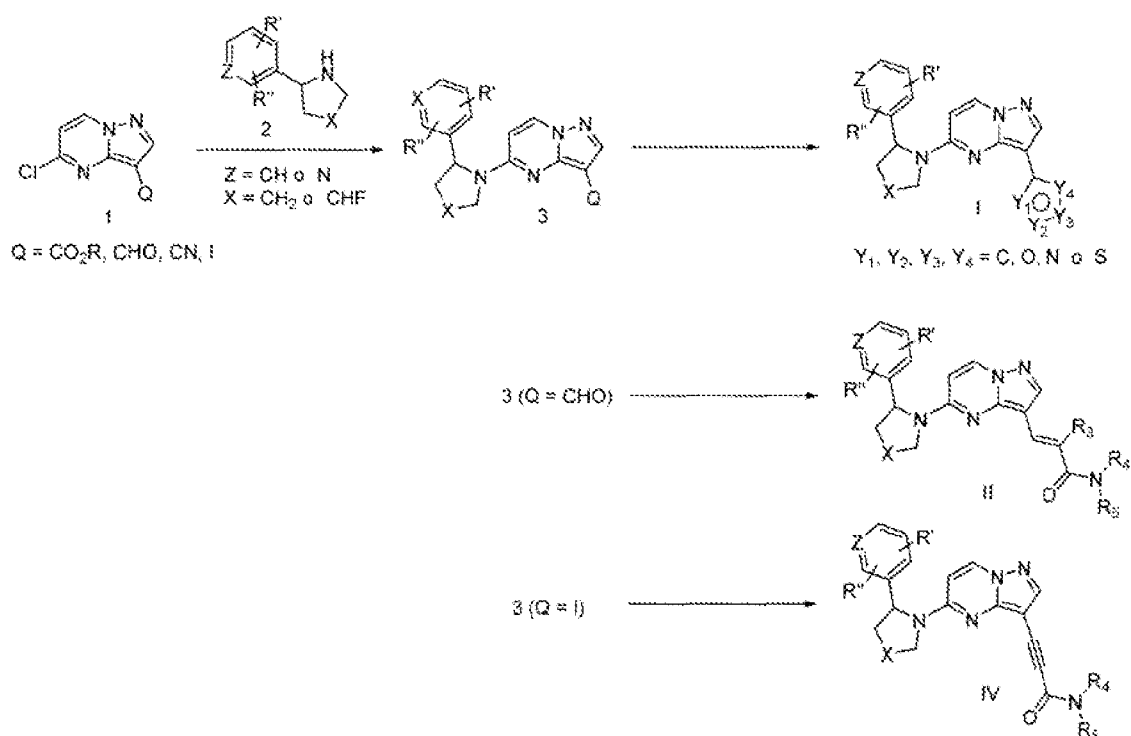
En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones alternativas o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones alternativas o adicionales, la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica o rectal.

En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones adicionales o alternativas, la cantidad de compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones alternativas o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados. En realizaciones alternativas o adicionales, se pueden requerir niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente.

En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en una única dosis, una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de Fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones alternativas o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones alternativas o adicionales, se administra una cantidad eficaz de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

Ciertos compuestos de la invención y sales de los mismos pueden prepararse mediante el esquema de reacción general proporcionado a continuación.

Preparación de compuestos de la invención

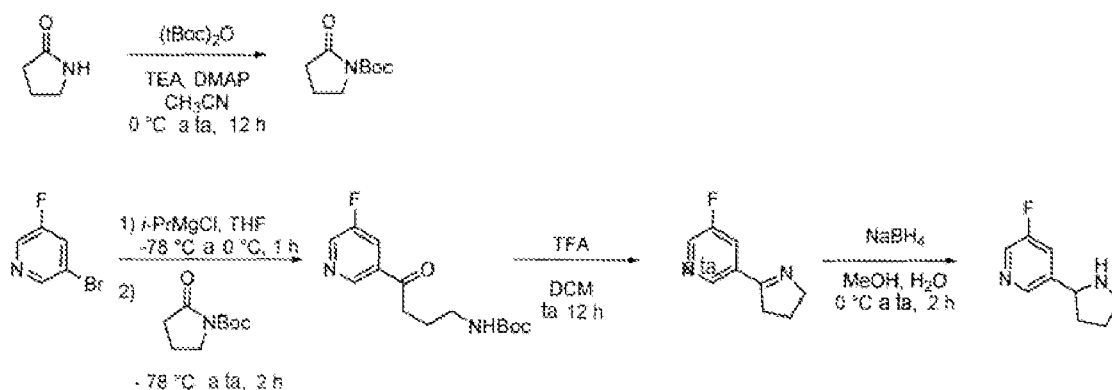


El esquema anterior proporciona rutas de síntesis generales para los compuestos de Fórmula I, II y IV. El compuesto intermedio clave 3 puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento de compuestos de amina cíclicos con el compuesto heterocíclico bicyclico 1 que contiene diversos grupos funcionales Q. Los diversos restos heterocíclicos de cinco miembros en los compuestos de Fórmula I se introducen mediante una reacción de acoplamiento, condensación o reacciones de ciclación a partir del compuesto 3. Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse a partir del compuesto 3 que contiene resto aldehído a través de una reacción de HEW, hidrólisis seguido de reacción de acoplamiento de amida. En el caso de la Fórmula IV, una reacción de Sonogashira con el compuesto de yodo 3 proporcionó los compuestos deseados. La preparación de compuestos específicos se describe a continuación.

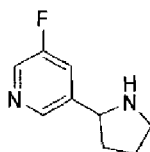
Procedimientos experimentales

Los espectros de RMN se registraron en solución de CDCl₃ y DMSO-*d*₆ en tubos de 5 mm de d.e. (Norell, Inc. 507-HP) a 30 °C y se recogieron sobre un aparato VRMNS-400 de Varian a 400 MHz para ¹H. Los desplazamientos químicos (δ) son relativos al tetrametilsilano (TMS = 0,00 ppm) y se expresan en ppm. La CL/EM se tomó en un espectrómetro de masas de trampa de iones en un aparato FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, Agilent LC serie 1200 (Columna: YMC Hydrosphere (C18, Ø46 x 50 mm, 3 μm, 120 Å, 40 °C) operando en modo de ionización ESI(+); caudal = 1,0 ml/min. Fase móvil = ácido heptafluorobutírico (HFBA) al 0,01 % y alcohol isopropílico (IPA) al 1,0 % en agua o CH₃CN.

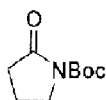
Ejemplo 1: Preparación del Compuesto Intermedio 1



Compuesto intermedio 1: 3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina

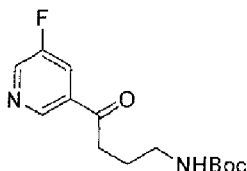


Etapa A: 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



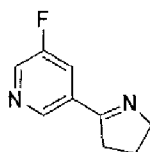
A una solución de pirrolidin-2-ona (10,0 g, 118 mmol) en CH₃CN (118 ml) se le añadieron TEA (19,6 ml, 141 mmol), DMAP (7,18 g, 58,8 mmol) y (*t*-Boc)₂O (32,7 ml, 141 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con HCl ac. 1 N, NaOH ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (21,0 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,53 (9H, s), 2,00 (2H, quint, *J* = 8,0 Hz), 2,52 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 3,75 (2H, t, *J* = 7,6 Hz).

Etapa B: 4-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo



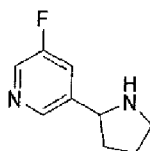
A una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (4,26 g, 24,2 mmol) en THF seco (25 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 14,5 ml, 29,0 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente a 0 °C, se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se enfrió a -78 °C. Después de la adición de una solución de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,38 g, 29,0 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar 4-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (4,73 g, 69 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa C: 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoropiridina



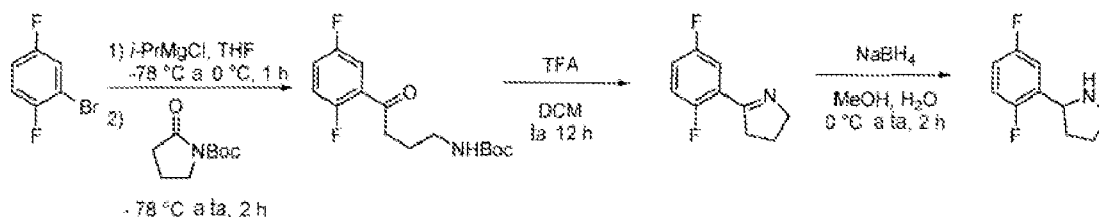
A una solución de 4-(5-fluoropiridin-3-il)-4-oxobutilcarbamato de terc-butilo (4,73 g, 16,7 mmol) en DCM (17 ml) se le añadió TFA (6,45 ml, 84 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoropiridina (1,83 g, 66,5 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,10 (2H, quint, *J* = 8,0 Hz), 2,96 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 4,10 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,94 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,53 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,79 (1H, s).

Etapa D: 3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina

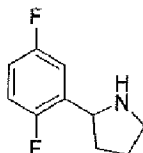


A una solución de 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoropiridina (1,83 g, 11,1 mmol) en MeOH (16 ml) y agua (4,0 ml) se le añadió en porciones borohidruro de sodio (0,843 g, 22,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con HCl ac. 2 N. Después de la evaporación de MeOH, el residuo se basificó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (1,62 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,69 (1H, m), 1,81-1,98 (3H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40 (1H, s).

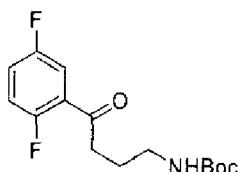
Ejemplo 2: Preparación del Compuesto Intermedio 2



Compuesto intermedio 2: 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

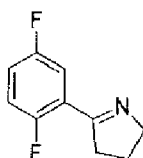


Etapas A: 4-(2,5-difluorofenil)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo



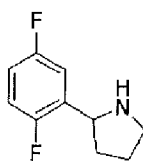
A una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (5,81 ml, 51,8 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 31,1 ml, 62,2 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente a 0 °C, se agitó durante 1 hora a esa temperatura y después se enfrió a -78 °C de nuevo. Después de la adición de una solución de 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,5 g, 62,2 mmol) en THF seco (20 ml) a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas y se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(2,5-difluorofenil)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo (15,5 g, 100 %) en forma de un aceite de color verde pálido, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación.

Etapas B: 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol



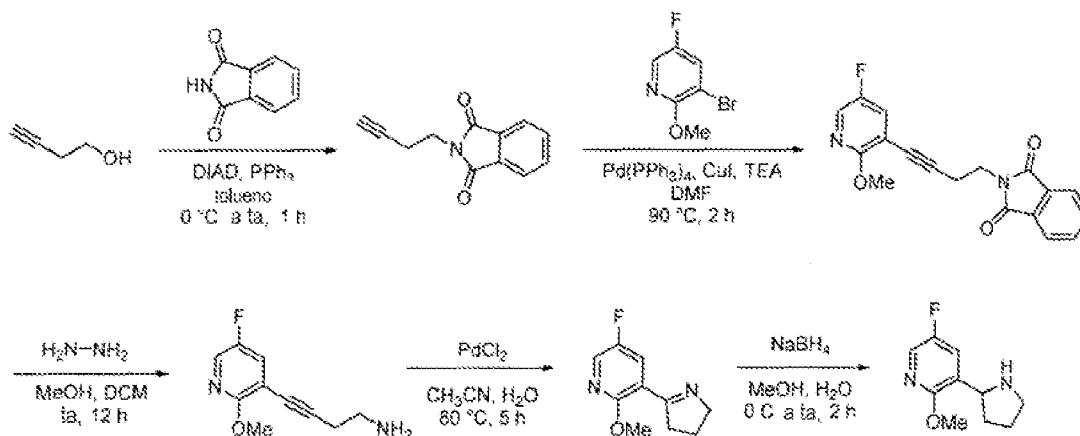
A una solución de 4-(2,5-difluorofenil)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo (15,5 g, 51,8 mmol) en DCM (52 ml) se le añadió TFA (19,9 ml, 259 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,17 g, 65,8 %) en forma de un aceite de color rojizo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,08 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,99-4,04 (2H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,64-7,68 (1H, m).

Etapas C: 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

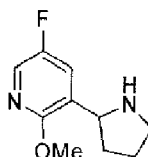


A una solución de 5-(2,5-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (6,17 g, 34,1 mmol) en MeOH (60 ml) y agua (15 ml) se le añadió en porciones borohidruro de sodio (2,58 g, 68,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con HCl ac. 2 N. Después de la evaporación de MeOH, el residuo se basificó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (5,94 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,56-1,65 (1H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

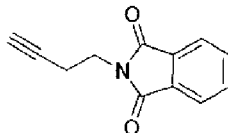
Ejemplo 3: Preparación del Compuesto Intermedio 3



Compuesto intermedio 3: 5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

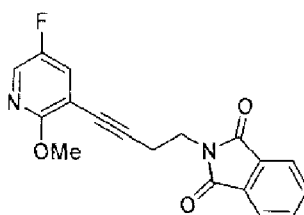


Etapa A: 2-(but-3-inil)isoindolin-1,3-diona



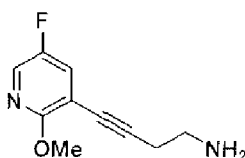
A una solución de ftalimida (10,0 g, 68,0 mmol), but-3-in-1-ol (5,24 g, 74,8 mmol) y trifenilfosfina (19,6 g, 74,8 mmol) en tolueno (136 ml) se le añadió lentamente DIAD (15,8 ml, 82,0 mmol) a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de MeOH (50 ml), la mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y un sólido residual se trituró con MeOH y se recogió por filtración para proporcionar 2-(but-3-inil)isoindolin-1,3-diona (10,9 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 2,52 (2H, dt, J = 7,2, 2,4 Hz), 2,78-2,80 (1H, m), 3,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,80-7,86 (4H, m).

Etapa B: 2-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-inil)isoindolin-1,3-diona



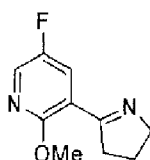
Una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (4,00 g, 19,4 mmol), 2-(but-3-inil)isoindolin-1,3-diona (3,87 g, 19,4 mmol) y TEA (10,8 ml, 78 mmol) en DMF (40 ml) se desgasificó con argón. Después de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,12 g, 0,971 mmol) y CuI (0,370 g, 1,94 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de MeOH, un sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-inil)isoindolin-1,3-diona (5,80 g, 92 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,90 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,99 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz), 7,73-7,75 (2H, m), 7,87-7,89 (3H, m).

Etapa C: 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-in-1-amina



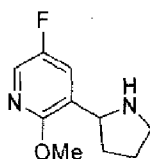
A una solución de 2-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-inil)isoindolin-1,3-diona (6,44 g, 19,8 mmol) en MeOH (20 ml) y DCM (100 ml) se le añadió hidrazina (1,39 ml, 29,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, al tiempo que se observaba un sólido insoluble. El sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-in-1-amina (3,86 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,41 (2H, s a), 2,61 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,95 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,97 (3H, s), 7,40 (1H, dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Etapa D: 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoro-2-metoxipiridina



Una mezcla de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)but-3-in-1-amina (3,86 g, 19,8 mmol) y PdCh (35,0 mg, 0,199 mmol) en CH_3CN (50 ml) y agua (17 ml) se calentó a 80 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 a 3:1) para proporcionar 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoro-2-metoxipiridina (2,10 g, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,01 (2H, quint, $J = 7,6$ Hz), 3,01 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,99 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

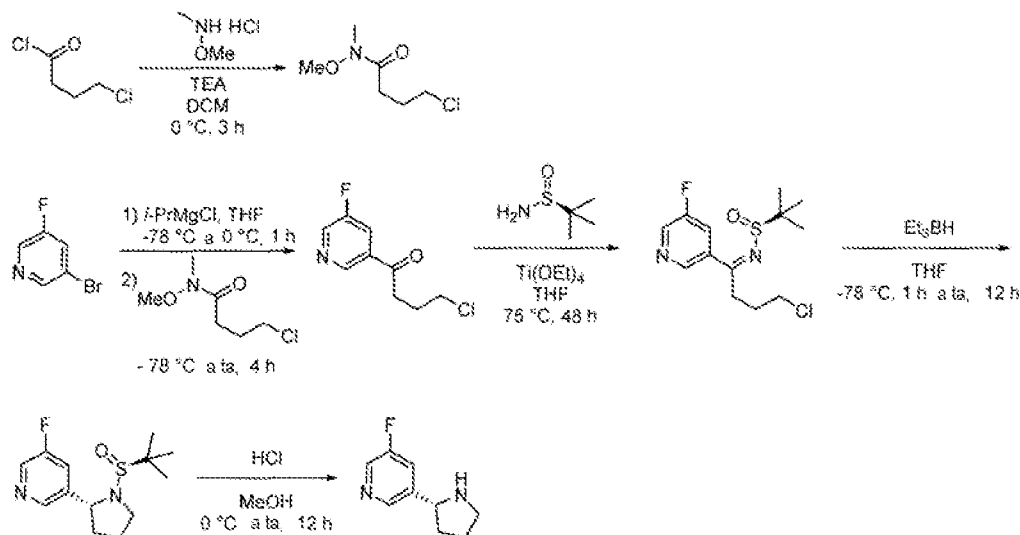
Etapa E: 5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina



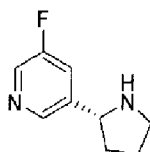
A una dispersión de 3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-5-il)-5-fluoro-2-metoxipiridina (500 mg, 2,57 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2,5 ml) se le añadió en porciones borohidruro de sodio (195 mg, 5,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con HCl ac. 2 N. Después de la evaporación de MeOH, la mezcla se basificó con NaOH ac. 1 N y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas

se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (437 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,50-1,59 (1H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,93 (1H, s), 2,20-2,28 (1H, m), 3,01-3,15 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,29 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

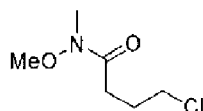
Ejemplo 4: Preparación del Compuesto Intermedio 4



Compuesto intermedio 4: (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina

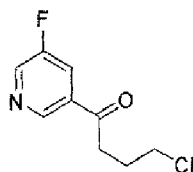


Etapas A: 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida



A una solución de cloruro de 4-clorobutanoilo (50,0 g, 355 mmol) y HCl de *N*-MeO-*N*-metil amina (34,6 g, 355 mmol) en DCM (709 ml) se le añadió lentamente TEA (109 ml, 780 mmol) a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y después se trató con agua (250 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbutanamida (55,0 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,12 (2H, quint, $J = 6,4$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,19 (3H, s), 3,64 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,71 (3H, s).

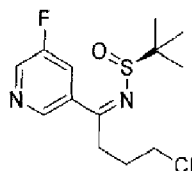
Etapas B: 4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butan-1-ona



A una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (30,0 g, 170 mmol) en THF seco (170 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 102 ml, 205 mmol) a -78°C . La mezcla se calentó lentamente a 0°C , se agitó durante 1 hora a esa temperatura y después se enfrió a -78°C de nuevo. Después de la adición de una solución de 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbutanamida (31,1 g, 188 mmol) en THF seco (100 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 4 horas y se inactivó con NH_4Cl ac. saturado. La mezcla se

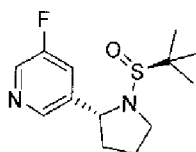
extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 7:1 a 6:1) para proporcionar 4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butan-1-ona (25,1 g, 125 mmol, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,27 (2H, quint, *J* = 6,4 Hz), 3,22 (2H, t, *J* = 6,8 Hz), 3,70 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 7,93-7,97 (1H, m), 8,68 (1H, d, *J* = 3,2 Hz), 9,03 (1H, t, *J* = 1,6 Hz).

Etapas C: (S,Z)-N-(4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida.



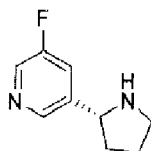
Una solución de 4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butan-1-ona (25,1 g, 125 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (22,6 g, 187 mmol) y tetraetoxititanio (42,6 g, 187 mmol) en THF (249 ml) se calentó a 75 °C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml), la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1 a 2:1) para proporcionar (S,Z)-N-(4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30,0 g, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,35 (9H, s), 2,09-2,26 (2H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,62-3,71 (2H, m), 7,87 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,59 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,92 (1H, s).

Etapas D: 3-((R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-pirrolidin-2-il)-5-fluoropiridina



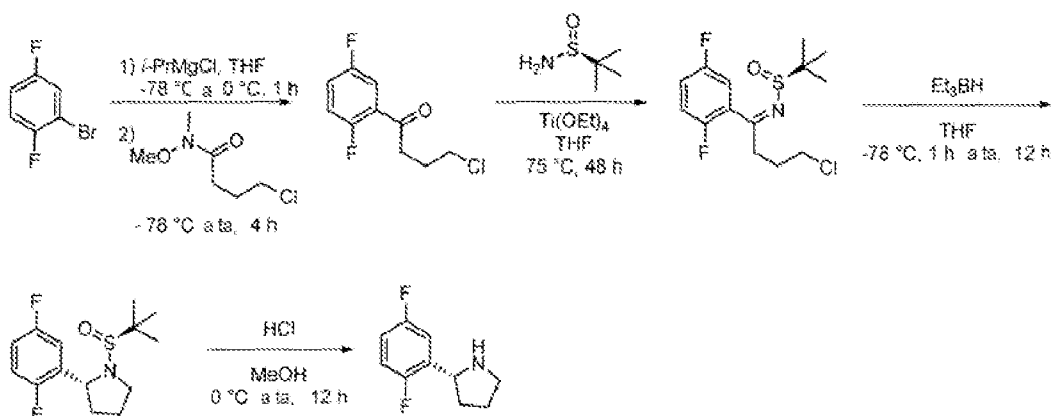
A una solución de (S,Z)-N-(4-cloro-1-(5-fluoropiridin-3-il)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,0 g, 32,8 mmol) en THF seco (131 ml) se le añadió súper-hidruro (1 M en THF, 36,1 ml, 36,1 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de inactivarse con NH₄Cl ac. saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 a 1:2 a 1:3 a EtOAc) para proporcionar 3-((R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-pirrolidin-2-il)-5-fluoropiridina (3,73 g, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,13 (9H, s), 1,75-1,79 (1H, m), 1,79-2,04 (2H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,90-3,95 (1H, m), 4,71 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 7,33-7,36 (1H, m), 8,38-8,39 (2H, m).

Etapas E: (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina

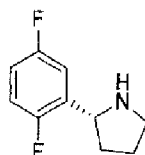


A una solución de 3-((R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-pirrolidin-2-il)-5-fluoropiridina (7,47 g, 27,6 mmol) en MeOH (55 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 34,5 ml, 138 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa separada se neutralizó con NaOH ac. 1 N (150 ml) y se extrajo con DCM (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (4,35 g, 95 %) en forma de un aceite de color rojizo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,69 (1H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 4,23 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 8,33 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,40 (1H, s).

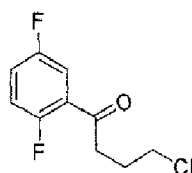
Ejemplo 5: Preparación del Compuesto Intermedio 5



Compuesto intermedio 5: (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

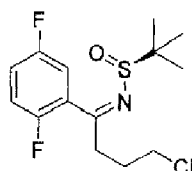


EtapA: 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona



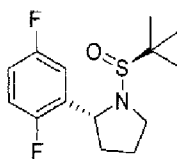
A una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (30,0 g, 155 mmol) en THF seco (155 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 93,0 ml, 187 mmol) a -78°C . La mezcla se calentó lentamente a 0°C , se agitó durante 1 hora a esa temperatura y después se enfrió a -78°C de nuevo. Después de la adición de una solución de 4-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbutanamida (28,3 g, 171 mmol) en THF (100 ml), la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 4 horas y se inactivó con NH_4Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 7:1 a 6:1) para proporcionar 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona (13,3 g, 39 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,22 (2H, quint, $J = 6,8$ Hz), 3,16-3,20 (2H, m), 3,67 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,55-7,59 (1H, m).

EtapA: (S,Z)-*N*-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



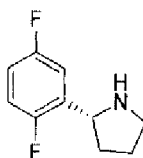
Una solución de 4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona (16,4 g, 75,0 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,6 g, 113 mmol) y tetraetoxititanio (25,7 g, 113 mmol) en THF (150 ml) se calentó a 75°C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la adición de EtOAc (50 ml) y salmuera (50 ml), la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 3:1 a 2:1) para proporcionar (S,Z)-*N*-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16,3 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,15 y 1,21 (9H, s y s), 1,86-2,12 (2H, m), 2,78-3,30 (2H, m), 3,60-3,76 (2H, m), 7,20-7,60 (3H, m).

EtapA: (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina



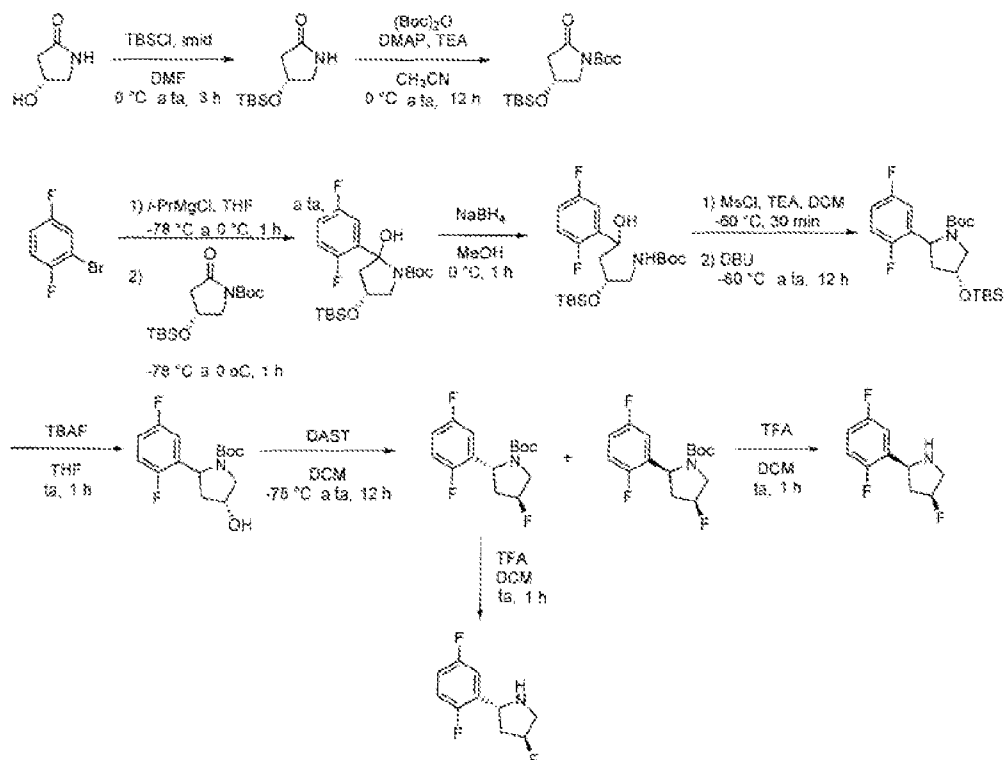
A una solución de (S,Z)-N-(4-cloro-1-(2,5-difluorofenil)butilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16,3 g, 50,7 mmol) en THF seco (203 ml) se le añadió súper-hidruro (sol. 1 M en THF, 55,7 ml, 55,7 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de inactivarse con NH_4Cl ac. saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 6:1 a 5:1 a 4:1) para proporcionar (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (8,60 g, 59 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,15 (9H, s), 1,75-1,80 (1H, m), 1,82-1,98 (2H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,95-3,01 (1H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,96 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 6,87-6,93 (1H, m), 6,95-7,06 (2H, m).

Etapla D: (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina

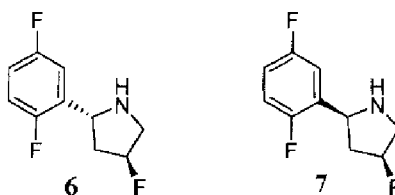


A una solución de (R)-1-((S)-terc-butilsulfinil)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (8,60 g, 29,9 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 37,4 ml, 150 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa separada se neutralizó con NaOH ac. 1 N (150 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (5,06 g, 92 %) en forma de un aceite de color rojizo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,56-1,65 (1H, m), 1,78-1,93 (3H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 4,39 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,91-6,97 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

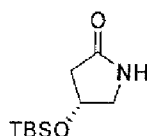
Ejemplo 6: Preparación de los compuestos intermedios 6 y 7



Compuestos intermedios 6 y 7: (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (6) y (2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (7)

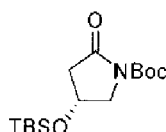


Etapas A: (R)-4-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-2-ona



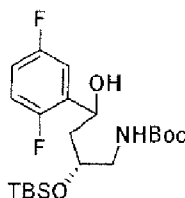
A una solución de (R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (5,00 g, 49,5 mmol) en DMF (24 ml) se le añadieron TBSCl (7,83 g, 51,9 mmol) e imidazol (5,05 g, 74,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en agua enfriada con hielo. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar (R)-4-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-2-ona (9,64 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,07 (6H, s), 0,89 (9H, s), 2,27 y 2,54 (2H, ABc, J_{AB} = 16,8 Hz), 3,24 y 3,59 (2H, ABc, J_{AB} = 9,8 Hz), 4,53-4,58 (1H, m), 6,25 (1H, s).

Etapas B: 4-(terc-butildimetilsililo)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

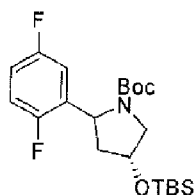


A una solución de (R)-4-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-2-ona (9,64 g, 44,8 mmol) en CH₃CN (90 ml) se le añadieron TEA (7,49 ml, 53,7 mmol), DMAP (5,47 g, 44,8 mmol) y (t-Boc)₂O (12,5 ml, 53,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) para proporcionar 4-(terc-butildimetilsililo)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (13,4 g, 95 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,077 (3H, s), 0,082 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,53 (9H, s), 2,47 y 2,71 (2H, ABc, J_{AB} = 17,4 Hz), 3,62 y 3,86 (2H, ABc, J_{AB} = 11,3 Hz), 4,37-4,41 (1H, m).

Etapas C: (2R)-2-(terc-butildimetilsililo)-4-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxi-butilcarbamato de terc-butilo



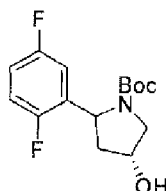
A una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (3,97 ml, 35,4 mmol) en THF seco (118 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 21,2 ml, 42,5 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó lentamente a 0 °C y se agitó durante 1 hora a esa temperatura y después se enfrió a -78 °C de nuevo. Después de la adición de una solución de 4-(terc-butildimetilsililo)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (13,4 g, 42,5 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C con agitación durante 1 hora. Después de la adición de MeOH (118 ml) seguido de NaBH₄ (2,01 g, 53,1 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y después se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 6:1) para proporcionar (2R)-2-(terc-butildimetilsililo)-4-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxi-butilcarbamato de terc-butilo (10,2 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,09-0,14 (6H, m), 0,91-0,93 (9H, m), 1,44 (9H, s), 1,73-1,93 (2H, m), 3,22-3,44 (2H, m), 3,66-3,83 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,81 (1H, s), 5,15-5,21 (1H, m), 6,87-6,97 (2H, m), 7,22-7,29 (1H, m).

Etapla D: 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo

5

A una solución de (2R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-4-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxibutylcarbamato (10,0 g, 23,2 mmol) en DCM (116 ml) se le añadieron TEA (9,69 ml, 69,5 mmol) y MsCl (1,99 ml, 25,5 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -60 °C. Después de la adición de DBU (5,24 ml, 34,8 mmol) a -60 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después del tratamiento de agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 8:1) para proporcionar 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 0,00-0,34 (6H, m), 0,86-1,08 (9H, m), 1,36-1,62 (9H, m), 2,04-2,67 (2H, m), 3,60-3,93 (2H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 5,17-5,49 (1H, m), 6,98-7,33 (3H, m).

15

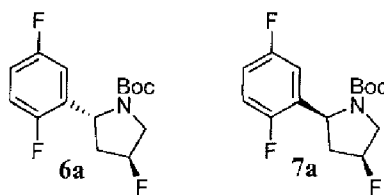
Etapla E: 2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo

A una solución de 4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo (7,23 g, 17,5 mmol) en THF (35,0 ml) se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 22,7 ml, 22,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1) para proporcionar 2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo (3,81 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,20-1,46 (9H, m), 1,94-2,13 (2H, m), 2,42-2,59 (1H, m), 3,56-3,81 (2H, m), 4,49-4,50 (1H, m), 5,06-5,30 (1H, m), 6,88-7,08 (3H, m).

25

Etapla F: 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (6a) y 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (7a)

30



A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (4R)-terc-butilo (1,00 g, 3,34 mmol) en DCM (11 ml) se le añadió DAST (0,883 ml, 6,68 mmol) a -78 °C. Después de agitarse durante 2 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de inactivarse mediante la adición lenta de solución de NaHCO₃ ac. saturado, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1) para proporcionar 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (**6a**) (383 mg, 38 %) y 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (**7a**) (252 mg, 25 %) en forma de un aceite incoloro.

35

40

(La estereoquímica de cada isómero se propuso mediante comparación con la referencia (WO2012034095A1))

Para 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (**6a**)

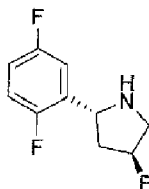
45

RMN de ¹H (CDCl₃, Varian 400 MHz): δ 1,21-1,46 (9H, m), 1,94-2,10 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,98-4,14 (1H, m), 5,09-5,48 (2H, m), 6,92-7,01 (3H, m)

Para 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (**7a**)

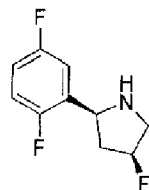
RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1,20-1,49 (9H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,48-2,60 (1H, m), 3,71-4,03 (1H, m), 5,19-5,33 (2H, m), 6,88-6,99 (3H, m).

Etapla G: (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (6)



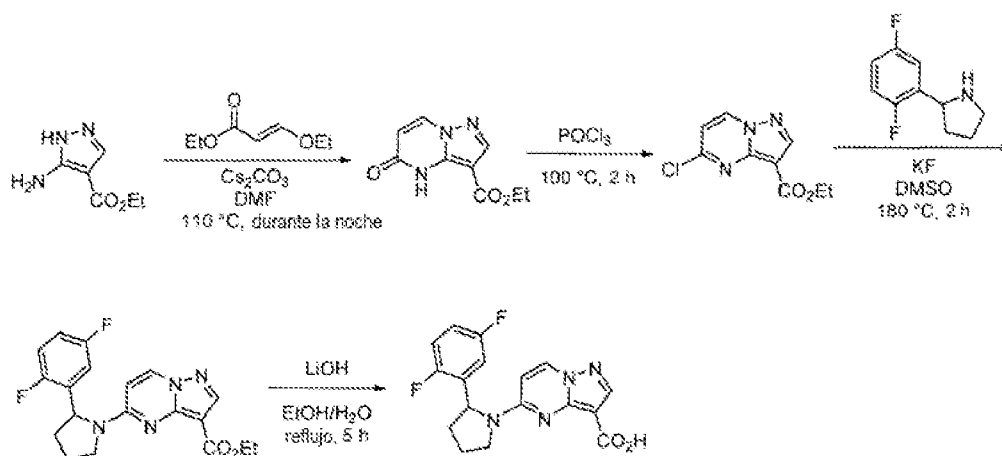
A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (383 mg, 1,27 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió TFA (1,96 ml, 25,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (100 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1,66-1,83 (1H, m), 1,91 (1H, s), 2,58-2,69 (1H, m), 3,16-3,40 (2H, m), 4,71-4,75 (1H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 6,93-6,99 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m).

Etapla H: (2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (7)

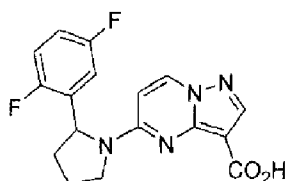


A una solución de 2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-terc-butilo (252 mg, 0,836 mmol) en DCM (1,67 ml) se le añadió TFA (1,29 ml, 16,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar (2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (117 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian 400 MHz): δ 1,90-2,05 (2H, m), 2,53-2,68 (1H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 4,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 5,28 (1H, dt, J = 52,4, 4,8 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 6,93-7,00 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m).

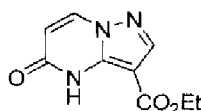
Ejemplo 7: Preparación del Compuesto Intermedio 8



Compuesto intermedio 8: ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

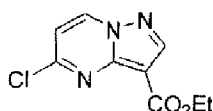


Etapas A: 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



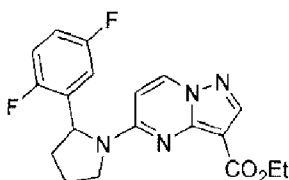
Una mezcla de etil-5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato (20,0 g, 129 mmol), 3-etoxiacrilato de (E)-etilo (22,4 ml, 155 mmol) y carbonato de cesio (63,0 g, 193 mmol) en DMF (322 ml) se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 2 N. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOAc para proporcionar 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (24,7 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,80 (2H, c, *J* = 6,8 Hz), 6,16 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 11,7 (1H, s a).

Etapas B: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



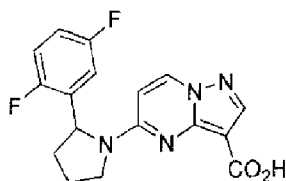
Una mezcla de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (24,7 g, 119 mmol) y POCl₃ (111 ml, 1,19 mol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc:DCM = 3:1:1 a 2:1:1) para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (15,6 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,42 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 4,42 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,64 (1H, s), 8,64 (1H, d, *J* = 7,2 Hz).

Etapas C: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,43 mmol), 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio 2, 853 mg, 4,65 mmol) y KF (1,28 g, 22,1 mmol) en DMSO (14 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,51 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,30-1,49 (3H, m), 1,98-2,18 (3H, m), 2,43-2,58 (1H, m), 3,95-4,20 (2H, m), 4,25-4,48 (2H, m), 5,18-5,23 (1H, m), 5,82-5,94 (1H, m), 6,68-6,80 (1H, m), 6,86-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (1H, m), 8,08-8,22 (1H, m), 8,29 (1H, s).

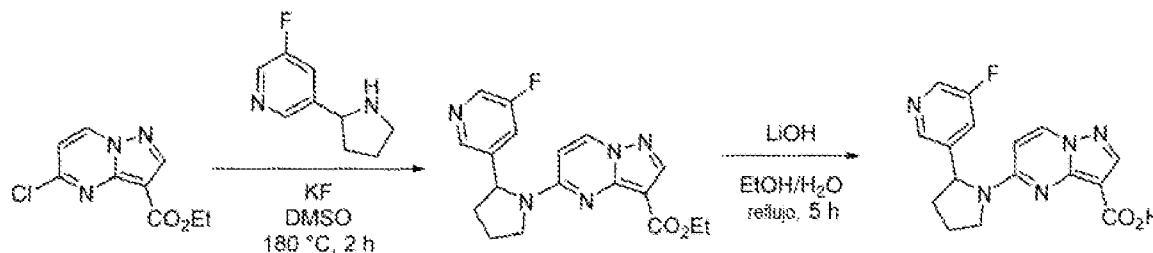
Etapas D: ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



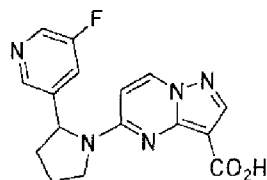
A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,51 g, 4,06 mmol) en EtOH (15 ml) y agua (5,0 ml) se le añadió LiOH (291 mg, 12,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el

residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,33 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,12 (3H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 3,58-3,85 (1H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 5,31 y 5,53 (1H, s+s), 6,07 y 6,67 (1H, s+s), 6,90-7,42 (3H, m), 8,10-8,24 (1H, m), 8,58 y 8,71 (1H, s+s), 11,4 (1H, s a).

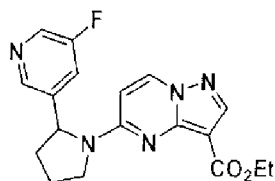
Ejemplo 8: Preparación del Compuesto Intermedio 9



Compuesto intermedio 9: ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

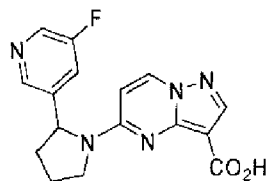


Etapas A: 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo

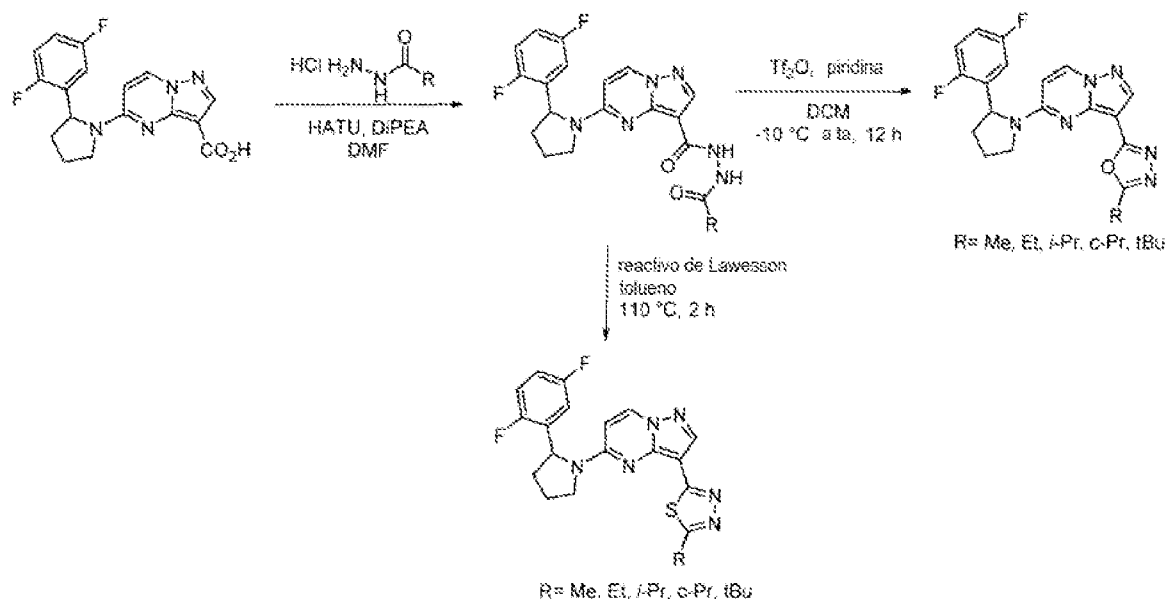


Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,05 g, 4,65 mmol), 2 3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (Intermedio 1, 812 mg, 4,89 mmol) y KF (1,35 g, 23,3 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,53 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,22-1,48 (3H, m), 2,01-2,28 (3H, m), 2,24-2,61 (1H, m), 3,51-4,20 (2H, m), 4,21-4,40 (2H, m), 5,02 y 5,62 (1H, s+s), 5,90 y 6,31 (1H, s+s), 7,20-7,50 (1H, m), 8,10-8,45 (4H, m).

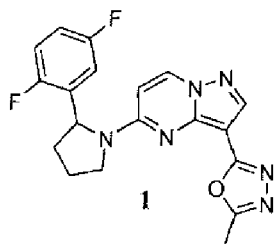
Etapas B: ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



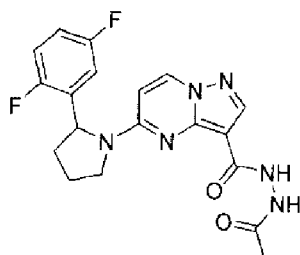
A una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,53 g, 4,31 mmol) en EtOH (32 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH (309 mg, 12,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,23 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,19-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,60-3,82 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,25-5,48 (1H, m), 6,12 y 6,65 (1H, s+s), 7,66-7,80 (1H, m), 8,10-8,26 (1H, m), 8,40-8,80 (3H, m), 11,6 (1H, s a).

Preparación de los compuestos químicos 1-10

5

Ejemplo 9: Preparación del compuesto químico 1: 2-[5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

10

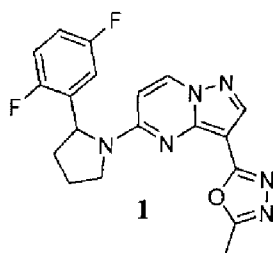
Etapas A: N'-acetil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida

15 A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio **8**, 100 mg, 0,290 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron acetohidrazida (43,0 mg, 0,581 mmol), DIPEA (0,152 ml, 0,871 mmol), HATU (166 mg, 0,436 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a

20 DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar N'-acetil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (72,0 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-1,92 (2H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,66-3,78 (1H, m), 5,35-5,37 (1H, m), 6,26-6,27 y 6,69-6,71 (1H, m), 7,02-7,34 (3H, m), 8,14-8,28 (1H, m), 8,61-8,68 (1H, m), 8,82-8,93 (1H, m), 9,78 y 10,0 (1H, s+s). * No se observaron dos protones procedentes de NHNH.

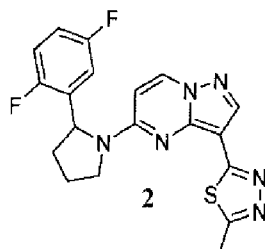
25

Etapas B: 2-[5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol.



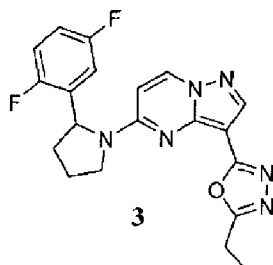
A una solución de N'-acetil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (40,0 mg, 0,100 mmol) en DCM (0,6 ml) se le añadió piridina (0,0180 ml, 0,220 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido trifílico (0,0350 ml, 0,210 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:7) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (15,0 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,25 (3H, m), 2,43-2,56 (3H, m), 4,05-4,30 (2H, m), 5,20 y 5,70 (1H, s+s), 5,93 y 6,37 (1H, s+s), 6,74-6,83 (1H, m), 6,85-7,20 (2H, m), 7,52-7,54 y 7,67-7,71 (1H, m+m), 8,19-8,56 (2H, m). EM: 383,3 [MH⁺].

Ejemplo 10: Preparación del compuesto químico 2: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

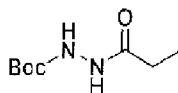


A una solución de N'-acetil-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (63,0 mg, 0,157 mmol) en tolueno (3,0 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (70,0 mg, 0,173 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM solamente a DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (63,0 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,30 (3H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 2,32-2,94 (2H, m), 3,60-4,40 (3H, m), 5,22 y 5,66 (1H, s+s), 5,91 y 6,39 (1H, s+s), 6,65-7,18 (3H, m), 8,20-8,37 (1H, m), 8,50-8,60 (1H, m). EM: 399,3 [MH⁺].

Ejemplo 11: Preparación del compuesto químico 3: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-etil-1,3,4-oxadiazol



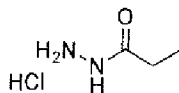
EtapA A: 2-propionilhidrazinacarboxilato de terc-butilo



A una solución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (3,00 g, 22,7 mmol), TEA (6,33 ml, 45,4 mmol) en DCM (51 ml) se le añadió una solución de cloruro de propionilo (3,00 ml, 34,0 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de

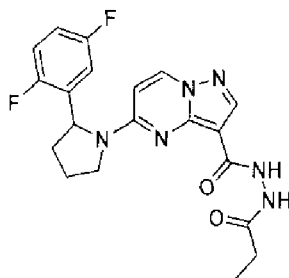
reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc= 2:1 a 1:1) para proporcionar 2-propionilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,03 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47 (9H, s), 2,26 (2H, c, J = 7,6 Hz), 6,66 (1H, s a), 7,67 (1H, s a).

Etapa B: clorhidrato de propionohidrazida



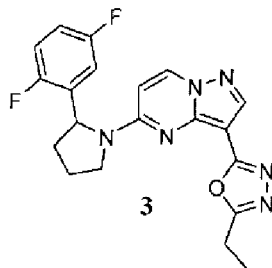
A una solución de 2-propionilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (615 mg, 3,27 mmol) en dioxano (11 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 6,53 ml, 26,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de propionohidrazida (272 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,00 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,20 (2H, c, J = 7,6 Hz), 10,4 (3H, s a), 11,0 (1H, s a).

Etapa C: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-propionilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida.



A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 8, 200 mg, 0,581 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de propionohidrazida (145 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,406 ml, 2,32 mmol), HATU (331 mg, 0,871 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-propionilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (177 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,04-2,28 (3H, m), 2,32-2,48 (2H, m), 2,48-2,51 (1H, m), 3,70-4,24 (2H, m), 5,22 (0,7H, d, J = 7,2 Hz), 5,50-5,56 (0,3H, m), 5,92 (0,7H, d, J = 7,2 Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,72-7,09 (3H, m), 8,02-8,12 (0,3H, m), 8,16 (0,7H, d, J = 7,2 Hz), 8,27-8,40 (1H, m), 9,13 (0,7H, d, J = 6,8 Hz), 9,44-9,52 (0,3H, m), 10,9 (1H, d, J = 6,8 Hz).

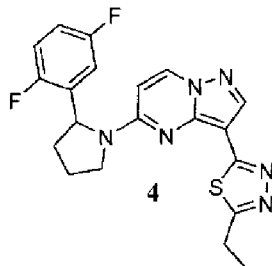
Etapa D: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-etil-1,3,4-oxadiazol



A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-propionilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,121 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió piridina (0,0220 ml, 0,278 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido trifílico (0,0430 ml, 0,253 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:2 a 1:3) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-etil-1,3,4-oxadiazol (22,1 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,30-1,50 (3H, m), 2,00-2,18 (3H, m), 2,40-2,62 (1H, m), 2,80-3,04 (2H, m), 3,66-4,26 (2H, m), 5,21 y 5,74 (1H, s+s), 5,93 y 6,39 (1H, s+s), 6,72-7,6,80 (1H, m), 6,82-7,13 (2H, m),

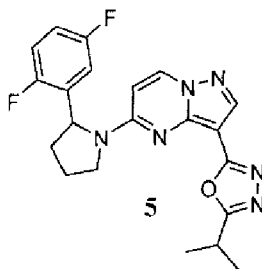
8,10-8,40 (2H, m). EM: 397,3 [MH⁺].

Ejemplo 12: Preparación del compuesto químico 4: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-etil-1,3,4-tiadiazol

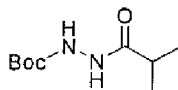


A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-propionilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,121 mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (54,0 mg, 0,133 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM solamente a DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-etil-1,3,4-tiadiazol (32,8 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,37-1,52 (3H, m), 2,00-2,21 (3H, m), 2,42-2,64 (1H, m), 3,31-3,22 (2H, m), 3,36-4,20 (2H, m), 5,21 y 5,69 (1H, s+s), 5,90 y 6,26 (1H, s+s), 6,65-6,70 (1H, m), 6,88-7,05 (2H, m), 8,20-8,38 (1H, m), 8,52-8,63 (1H, m). EM: 413,3 [MH⁺].

Ejemplo 13: Preparación del compuesto químico 5: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol

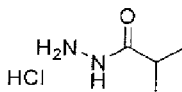


EtapA A: 2-isobutirilhidrazinacarboxilato de terc-butilo

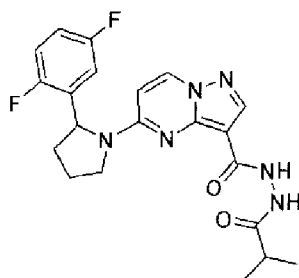


A una mezcla de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (10,0 g, 76,0 mmol), TEA (21,1 ml, 151 mmol) en DCM (170 ml) se le añadió una solución de cloruro de isobutirilo (12,1 g, 113 mmol) en DCM (34 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc= 2:1 a 1:1) para proporcionar 2-isobutirilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (14,0 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,47 (9H, s), 2,41-2,47 (1H, m), 6,63 (1H, s a), 7,57 (1H, s a).

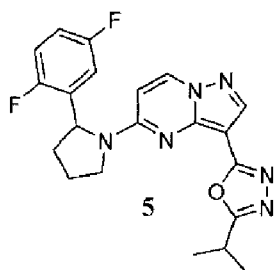
EtapA B: clorhidrato de isobutirohidrazida



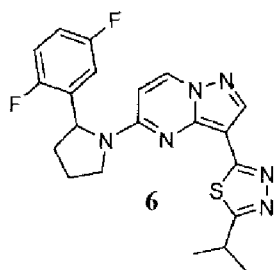
A una solución de 2-isobutirilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (14,0 g, 69,2 mmol) en dioxano (230 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 104 ml, 415 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de isobutirohidrazida (8,78 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,06 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 10,4 (3H, s a), 11,1 (1H, s a).

Etapla C: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida

5 A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 8, 200 mg, 0,581 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de isobutirohidrazida (161 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,406 ml, 2,32 mmol), HATU (331 mg, 0,871 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (186 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,28 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,52-2,19 (3H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 3,71-4,25 (2H, m), 5,22 (0,7H, d, J = 7,6 Hz), 5,58-5,62 (0,3H, m), 5,92 (0,7H, d, J = 7,2 Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,72-7,09 (3H, m), 8,02-8,12 (0,3H, m), 8,19 (0,7H, d, J = 7,6 Hz), 8,28-8,37 (1H, m), 9,02 (0,7H, d, J = 6,0 Hz), 9,52-9,60 (0,3H, m), 10,9 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Etapla D: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol.

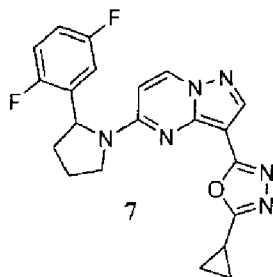
20 A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (70,0 mg, 0,163 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió piridina (0,0300 ml, 0,376 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido triflico (0,0580 ml, 0,343 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:2 a 1:3) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol (39,0 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,28-1,52 (6H, m), 2,00-2,21 (2H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, m), 3,50-4,18 (3H, m), 5,22 y 5,80 (1H, s+s), 5,91 y 6,39 (1H, s+s), 6,69-6,80 (1H, m), 6,85-7,12 (2H, m), 8,12-8,42 (2H, m). EM: 411,3 [MH⁺].

Ejemplo 14: Preparación del compuesto químico 6: 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

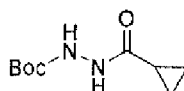
35 A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (100 mg, 0,233 mmol) en tolueno (4,6 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (104 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:2 a EtOAc únicamente) para proporcionar 2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (61,0 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,38-1,58 (6H, m), 2,01-2,28 (3H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 3,42-3,75 (2H, m), 3,85-4,20 (2H, m), 5,22 y 5,72 (1H, s+s), 5,90 y 6,38 (1H, s+s), 6,62-6,80 (1H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 8,20-8,37 (1H, m), 8,50-8,61 (1H, m). EM: 427,3 [MH⁺]

Ejemplo 15: Preparación del compuesto químico 7: 2-ciclopropil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

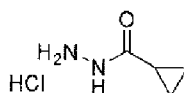


EtapA: 2-(ciclopropanocarbonil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo



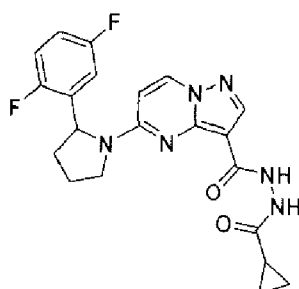
A una mezcla de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (3,00 g, 22,7 mmol), TEA (6,33 ml, 45,4 mmol) en DCM (51 ml) se le añadió una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,10 ml, 34,0 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar 2-(ciclopropanocarbonil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,16 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,81-0,84 (2H, m), 1,02-1,04 (2H, m), 1,45-1,52 (10H, m), 6,65 (1H, s a), 7,95 (1H, s a).

EtapA: clorhidrato de ciclopropanocarbohidrazida



A una solución de 2-(ciclopropanocarbonil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (2,16 g, 10,8 mmol) en dioxano (36 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 6,53 ml, 26,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de ciclopropanocarbohidrazida (1,38 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 0,77-0,88 (4H, m), 1,73-1,79 (1H, m), 10,5 (3H, s a), 11,3 (1H, s a).

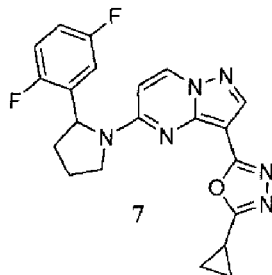
EtapA C: N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida.



A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 8, 200

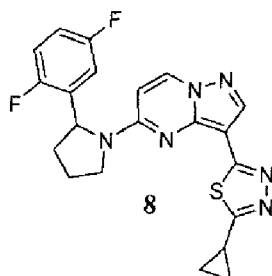
mg, 0,581 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de ciclopropanocarbhidrazida (159 mg, 1,16 mmol), DIPEA (0,406 ml, 2,32 mmol) y HATU (331 mg, 0,871 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 100:1 a 20:1) para proporcionar N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbhidrazida (215 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,84-0,90 (2H, m), 1,09-0,15 (2H, m), 2,00-2,25 (3H, m), 2,48-2,61 (1H, m), 3,71-4,17 (3H, m), 5,22 (0,7H, d, J = 8,4 Hz), 5,50-5,58 (0,3H, m), 5,91 (0,7H, d, J = 7,6 Hz), 6,30-6,38 (0,3H, m), 6,71-7,09 (2H, m), 8,18 (0,7H, d, J = 7,2 Hz), 8,52-8,62 (0,3H, m), 8,25-8,37 (2H, m), 9,04-9,46 (1H, m), 10,65-10,75 (1H, m).

Etapla D: 2-ciclopropil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



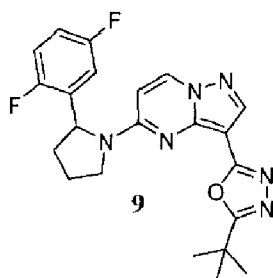
A una solución de N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbhidrazida (100 mg, 0,235 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió piridina (0,0440 ml, 0,539 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido trifílico (0,0830 ml, 0,492 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:7) para proporcionar 2-ciclopropil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (49,0 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,00-1,18 (4H, m), 2,01-2,18 (4H, m), 2,32-2,61 (1H, m), 3,61-4,20 (2H, m), 5,20 y 5,77 (1H, s+s), 5,92 y 6,39 (1H, s+s), 6,70-6,80 (1H, m), 6,82-7,12 (2H, m), 8,12-8,37 (2H, m). EM: 409,3 [MH⁺].

Ejemplo 16: Preparación del compuesto químico 8: 2-ciclopropil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol

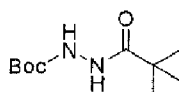


A una solución de N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbhidrazida (80,0 mg, 0,188 mmol) en tolueno (3,5 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (76,0 mg, 0,188 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2-ciclopropil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (23,0 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,88-0,95 (2H, m), 1,10-1,30 (2H, m), 2,01-2,25 (3H, m), 2,40-2,61 (2H, m), 3,61-3,67 (1H, m), 3,82-4,10 (1H, m), 5,21 y 5,68 (1H, s+s), 5,90 y 6,37 (1H, s+s), 6,62-6,80 (1H, m), 6,83-7,02 (1H, m), 7,04-7,12 (1H, m), 8,15-8,42 (1H, m), 8,50-8,61 (1H, m). EM: 425,3 [MH⁺].

Ejemplo 17: Preparación del compuesto químico 9: 2-terc-butil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

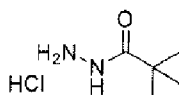


Etapa A: 2-pivaloilhidrazinacarboxilato de terc-butilo



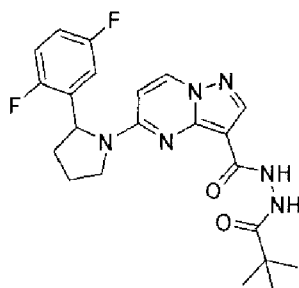
A una solución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (5,00 g, 37,8 mmol), TEA (10,6 ml, 76,0 mmol) en DCM (85 ml) se le añadió una solución de cloruro de pivaloilo (6,98 ml, 56,7 mmol) en DCM (85 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con HCl ac. 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-pivaloilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (7,65 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,25 (9H, s), 1,47 (9H, s), 6,48 (1H, s a), 7,39 (1H, s a).

Etapa B: clorhidrato de pivalohidrazida



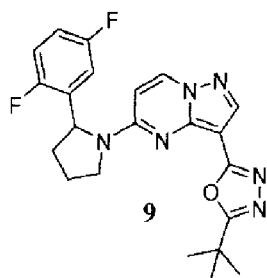
A una solución de 2-pivaloilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (7,65 g, 35,4 mmol) en dioxano (118 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano, 70 ml, 283 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato de pivalohidrazida (5,06 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,17 (9H, s), 10,3 (3H, s a), 10,8 (1H, s a).

Etapa C: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



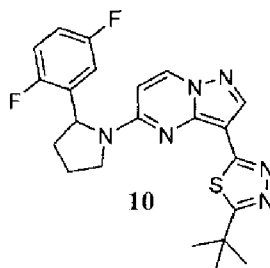
A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 8, 441 mg, 1,28 mmol) en DMF (8,5 ml) se le añadieron clorhidrato de pivalohidrazida (391 mg, 2,56 mmol), DIPEA (0,895 ml, 5,12 mmol), HATU (730 mg, 1,92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se agitó 30 min más a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (454 mg, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,19 (9H, s), 1,81-2,15 (3H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,36-5,42 (1H, m), 6,70 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,95-7,11 (3H, m), 8,23 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,83 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 9,53 (1H, s).

Etapa D: 2-terc-butil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



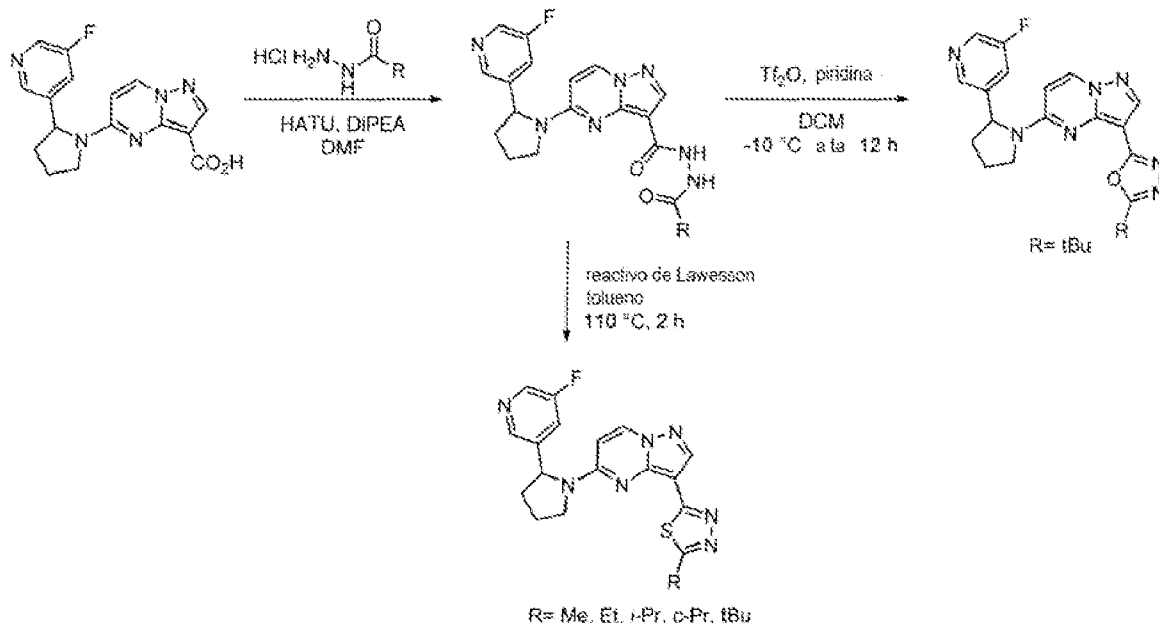
5 A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (651 mg, 1,47 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió piridina (0,274 ml, 3,38 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido triflico (0,522 ml, 3,09 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:4) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (402 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,27 y 1,44 (9H, s+s), 1,82-2,18 (3H, m), 2,32-2,44 (1H, m), 3,54-3,90 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 5,32-5,38 (0,3H, m), 5,67 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,06-6,12 (0,3H, m), 6,71 (0,7H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,88-7,38 (3H, m), 8,32-8,42 (1H, m), 8,58-8,65 (0,3H, m), 8,84 (0,7H, d, *J* = 8,0 Hz). EM: 425,3 [MH⁺].

15 **Ejemplo 18: Preparación del compuesto químico 10: 2-terc-butil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol**



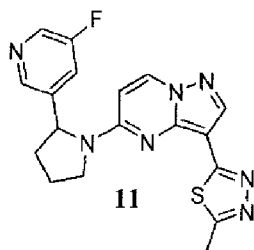
20 A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,113 mmol) en diglima (2,2 ml) se le añadieron P₄S₁₀ (100 mg, 0,226 mmol) y Na₂CO₃ (48,0 mg, 0,452 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (30,0 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: 441,4 [MH⁺].

Preparación de los compuestos químicos 11-15

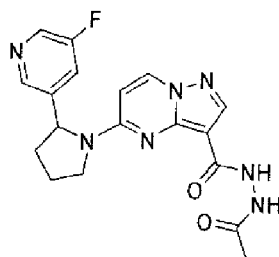


Ejemplo 19: Preparación del compuesto químico 11: 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

5



EtapA: N'-acetil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida

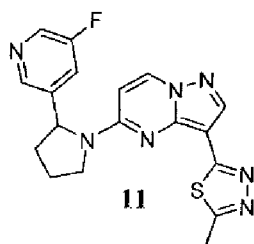


10

A una solución de ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio **9**, 200 mg, 0,611 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron acetohidrazida (91,0 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,320 ml, 283 mmol) y HATU (349 mg, 0,917 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar N'-acetil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (168 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,15 (5H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 3,68-4,30 (2H, m), 5,06 y 5,30 (1H, s+s), 5,68 y 6,39 (1H, s+s), 7,10-7,40 (1H, m), 8,20-9,04 (4H, m), 9,84 y 10,8 (1H, s+s). * No se observaron dos protones procedentes de NHNH.

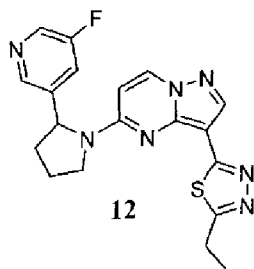
20

EtapA: 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

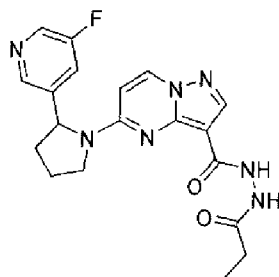


A una solución de N'-acetil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,130 mmol) en diglima (2,6 ml) se le añadieron P_4S_{10} (116 mg, 0,261 mmol) y Na_2CO_3 (55,0 mg, 0,522 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 a 10:1) para proporcionar 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (36,0 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,30 (3H, m), 2,50-2,80 (4H, m), 3,62-4,12 (2H, m), 5,01 y 5,49 (1H, s+s), 5,90 y 6,68 (1H, s+s), 7,20-2,26 (1H, m), 8,29-8,62 (4H, m). EM: 382,3 [MH^+].

Ejemplo 20: Preparación del compuesto químico 12: 2-etil-5-{2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol

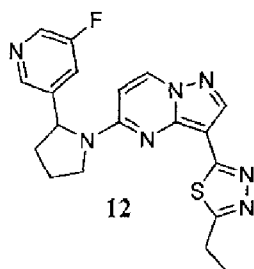


EtapA: N'-acetil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



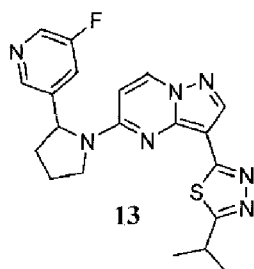
A una solución de ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 9, 200 mg, 0,611 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de propionohidrazida (152 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,320 ml, 283 mmol) y HATU (349 mg, 0,917 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar N'-acetil-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (168 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,00-2,28 (3H, m), 2,32-2,45 (3H, m), 2,50-2,67 (1H, m), 3,73-4,26 (2H, m), 5,07 y 5,72 (1H, s+s), 5,71 y 5,90 (1H, s+s), 7,21-7,40 (1H, m), 8,19-9,04 (4H, m), 9,96 y 10,84 (1H, s+s).

EtapA: 2-etil-5-{2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol

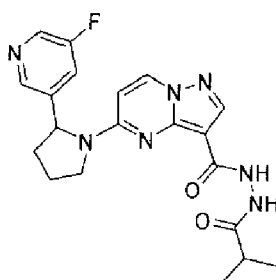


A una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-propionilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,126 mmol) en diglima (2,6 ml) se le añadieron P_4S_{10} (112 mg, 0,252 mmol) y Na_2CO_3 (53,0 mg, 0,503 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 50:1 a 10:1) para proporcionar 2-etil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (36,0 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,40-1,52 (3H, m), 2,00-2,23 (3H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 5,08 y 5,52 (1H, s+s), 5,88 y 6,38 (1H, s+s), 7,24-7,26 (1H, m), 8,30-8,60 (4H, m). EM: 396,3 [MH^+].

Ejemplo 21: Preparación del compuesto químico 13: 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

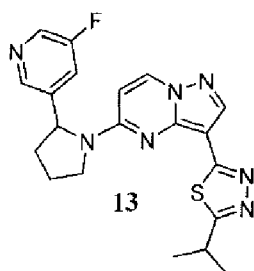


EtapA: 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



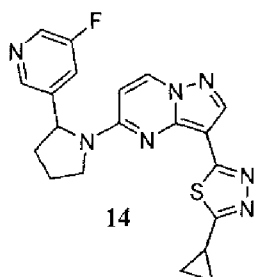
A una solución de ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 9, 200 mg, 0,611 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de isobutirohidrazida (161 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,427 ml, 2,44 mmol) y HATU (349 mg, 0,917 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (208 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,26-1,39 (6H, m), 2,00-2,26 (3H, m), 2,50-2,62 (2H, m), 3,70-4,26 (2H, m), 5,06 y 5,32 (1H, s+s), 5,76 (0,3H, s), 6,39 (0,7H, d, J = 8,0 Hz), 7,26-7,52 (1H, m), 8,24-8,90 (5H, m), 10,06 y 10,85 (1H, s+s).

EtapB: 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

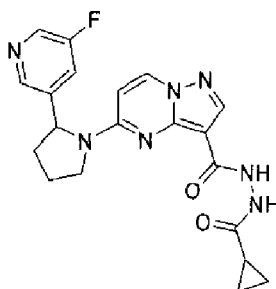


A una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,122 mmol) en diglima (2,6 ml) se le añadieron P_4S_{10} (108 mg, 0,243 mmol) y Na_2CO_3 (52,0 mg, 0,486 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 a 20:1) para proporcionar 2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (37,0 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,35-1,70 (7H, m), 2,00-2,28 (3H, m), 2,52-2,67 (1H, m), 3,38-3,57 (1H, m), 3,61-3,80 (1H, m), 3,87-4,17 (1H, m), 5,08 y 5,51 (1H, s+s), 5,84 y 6,38 (1H, s+s), 7,22-7,26 (1H, m), 8,29-8,40 (1H, m), 8,42 (1H, s), 8,55 (1H, s). EM: 410,3 [MH^+].

Ejemplo 22: Preparación del compuesto químico 14: 2-ciclopropil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol

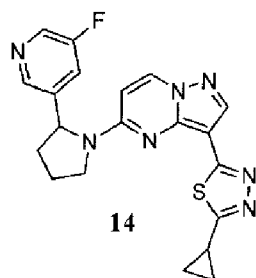


Etapas A: N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



A una solución de ácido 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 9, 200 mg, 0,611 mmol) en DMF (4,0 ml) se le añadieron clorhidrato de ciclopropanocarbhidrazida (167 mg, 1,22 mmol), DIPEA (0,427 ml, 2,44 mmol) y HATU (349 mg, 0,917 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (196 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 0,80-0,98 (2H, m), 1,15-1,28 (2H, m), 1,50-1,55 (1H, m), 1,97-2,27 (3H, m), 2,47-2,61 (1H, m), 3,60-4,30 (2H, m), 5,06 y 5,66 (1H, s+s), 5,88 y 6,39 (1H, s+s), 7,02-7,33 (1H, m), 8,24-8,36 (4H, m), 8,74 y 9,21 (1H, s+s), 9,94 y 10,71 (1H, s+s).

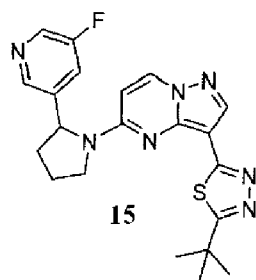
Etapas B: 2-ciclopropil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol



14

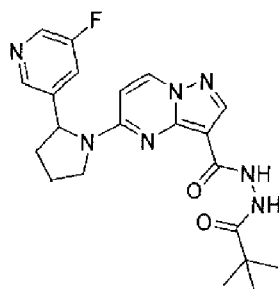
A una solución de N'-(ciclopropanocarbonil)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (50,0 mg, 0,122 mmol) en diglima (2,6 ml) se le añadieron P_4S_{10} (109 mg, 0,244 mmol) y Na_2CO_3 (52,0 mg, 0,488 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 100:1 a 20:1) para proporcionar 2-ciclopropil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (33,0 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 0,94-1,17 (2H, m), 1,17-1,31 (2H, m), 2,04-2,28 (3H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,52-2,68 (1H, m), 3,50-4,17 (3H, m), 5,07 y 5,58 (1H, s+s), 5,90 y 6,37 (1H, s+s), 7,22 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,30-8,40 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,48-5,56 (1H, m). EM: 408,3 [MH^+].

Ejemplo 23: Preparación del compuesto químico 15: 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol



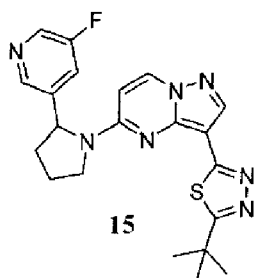
15

EtapA A: 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



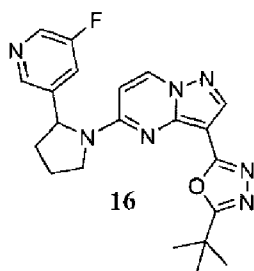
A una solución de ácido 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio 9, 316 mg, 0,965 mmol) en DMF (6,4 ml) se le añadieron clorhidrato de pivalohidrazida (442 mg, 290 mmol), DIPEA (0,674 ml, 3,86 mmol) y HATU (551 mg, 1,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (362 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($DMSO-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,20 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,62-3,82 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,36 (0,7H, d, J = 8,0 Hz), 6,17 (0,3H, d, J = 8,4 Hz), 6,71 (0,7H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (0,3H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,13 y 8,22 (1H, s+s), 8,28 y 8,43 (1H, s+s), 8,36 y 8,50 (1H, s+s), 8,64 (0,3H, d, J = 7,2 Hz), 8,83 (0,7H, d, J = 7,6 Hz), 8,79 (1H, s), 9,55 y 9,80 (1H, s+s).

EtapA B: 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol



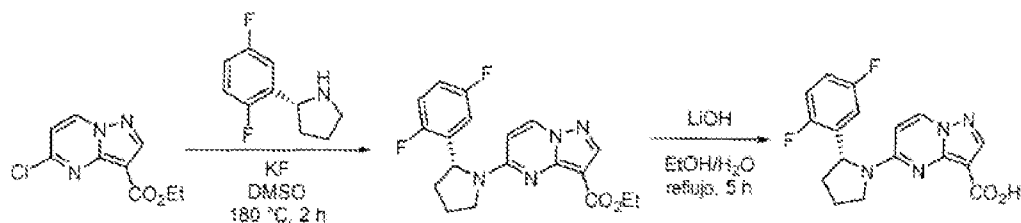
A una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (100 mg, 0,235 mmol) en diglima (4,7 ml) se le añadieron P_4S_{10} (209 mg, 0,470 mmol) y Na_2CO_3 (100 mg, 0,940 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 20:1) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (34,0 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,42 y 1,48 (9H, s+s), 1,90-2,07 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,69 (1H, c, $J = 8,8$ Hz), 4,00-4,18 (1H, m), 5,35 (0,2H, s), 5,46 (0,8 H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,18 (0,2H, s), 6,71 (0,8 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,38-8,40 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,83 (1H, d, $J = 7,6$ Hz). EM: 424,4 [MH^+].

Ejemplo 24: Preparación del compuesto químico 16: 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

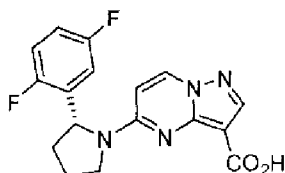


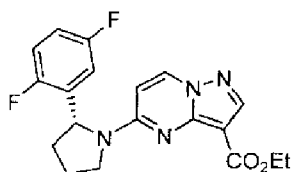
Una mezcla de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (60,0 mg, 0,141 mmol) y $POCl_3$ (0,394 ml, 4,23 mmol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 a 30:1) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (38,0 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,27 y 1,44 (9H, s+s), 1,89-2,21 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,88 (1H, m), 3,93-4,11 (1H, m), 5,32 (0,3H, s), 5,55 (0,7 H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,18 (0,3H, s), 6,70 (0,7 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,34-8,45 (3H, m), 8,64-8,83 (1H, m). EM: 408,4 [MH^+].

Ejemplo 25: Preparación del Compuesto Intermedio 10

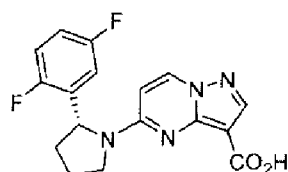


Compuesto intermedio 10: Ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

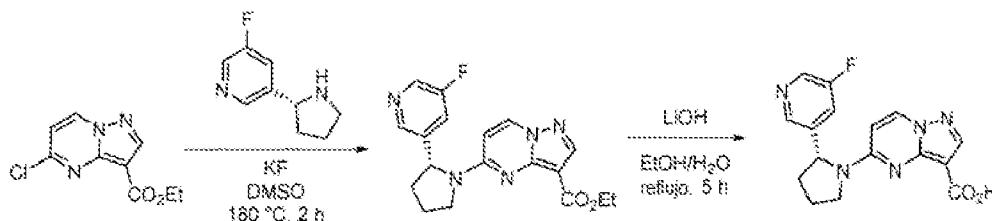


EtapA: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo

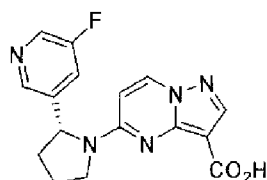
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (1,30 g, 5,76 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio 5, 1,13 g, 6,6 mmol) y KF (1,67 g, 28,8 mmol) en DMSO (19 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (2,11 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 372,90 [MH⁺]

EtapA: Ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

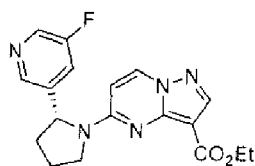
A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato (2,11 g, 5,68 mmol) en EtOH (42 ml) y agua (14 ml) se le añadió LiOH (408 mg, 17,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,92 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,04 (3H, m), 2,33 - 2,60 (1H, s a), 3,64 (0,5H, s a), 3,77 (0,5H, s a), 4,00 (1H, s a), 5,32 (0,5H, s), 5,53 (0,5H, s), 6,07 (0,5H, s), 6,67 (0,5H, s), 6,99-7,33 (3H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 8,59 y 8,77 (1H, s+s), 11,45 (1H, s).

Ejemplo 26: Preparación del Compuesto Intermedio 11

Compuesto intermedio 11: Ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico

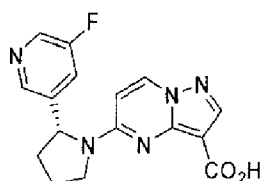


EtapA: 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (R)-etilo



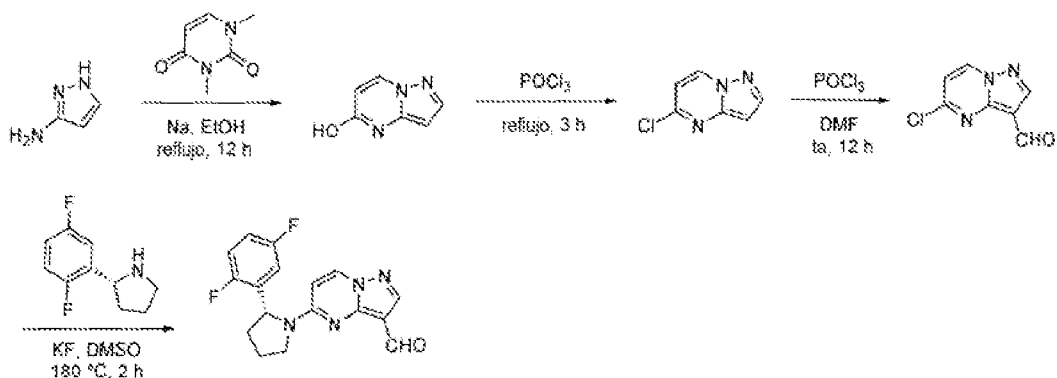
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (5,70 g, 25,3 mmol), (R)-3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (Intermedio 4, 4,37 g, 26,3 mmol) y KF (7,34 g, 126 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:4) para proporcionar 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (R)-etilo (6,42 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,17-1,30 (3H, m), 1,91-2,09 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 3,94-4,08 (1H, m), 4,09-4,29 (2H, m), 5,24-5,34 (0,3H, m), 5,35-5,48 (0,7H, m), 6,10-6,19 (0,3H, m), 6,65-6,71 (0,7H, m), 7,60-7,74 (1H, m), 8,12-8,24 (1H, m), 8,36-8,54 (2H, m), 8,55-8,65 (0,3H, m), 8,70-8,81 (0,7H, m).

Etapa B: Ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

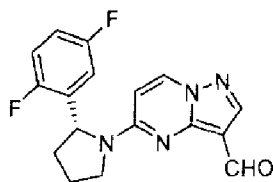


A una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (R)-etilo (6,56 g, 18,4 mmol) en EtOH (70 ml) y agua (23 ml) se le añadió LiOH (1,33 g, 55,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (5,80 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,89-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,61-3,82 (1H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 5,24-5,48 (1H, m), 6,12 y 6,63 (1H, s+s), 7,56-7,78 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,32-8,78 (3H, m), 11,54 (1H, s).

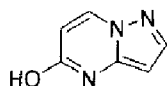
Ejemplo 27: Preparación del Compuesto Intermedio 12



Compuesto intermedio 12: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído

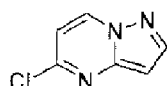


Etapa A: pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol



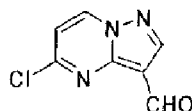
A una solución de metal sodio (11,1 g, 481 mmol) en EtOH (344 ml) se le añadió 1H-pirazol-3-amina (20,0 g, 241 mmol) y 1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (35,4 g, 253 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío para proporcionar pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (36,0 g, > 99 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 5,35 (1H, d, J = 1,6 Hz), 5,63 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,2 Hz). * No se observó un protón procedente de OH.

10 Etapa B: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina



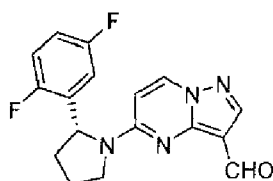
Una mezcla de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ol (32,0 g, 237 mmol) y POCl_3 (177 ml, 1,89 mol) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 ac. saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (14,1 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 6,73 (1H, dd, J = 2,0, 0,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,19 (1H, dd, J = 7,2, 0,8 Hz).

Etapa C: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído



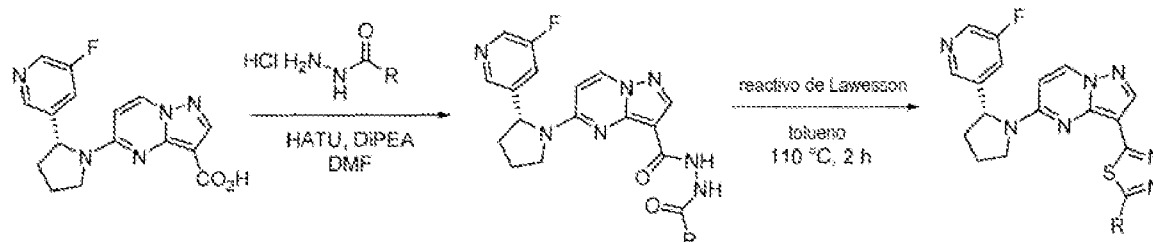
A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (14,1 g, 92,0 mmol) en DMF (184 ml) se le añadió POCl_3 (21,4 ml, 230 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con hielo. La mezcla se neutralizó con NaOH ac. 1 N. Un sólido de color amarillo precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (15,1 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 7,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,76 (1H, s), 9,40 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,09 (1H, s).

Etapa D: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído



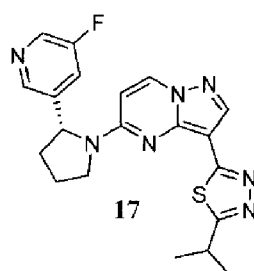
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (4,70 g, 25,9 mmol), (R)-2-(2,5-difluorophenyl)pirrolidina (Intermedio 5, 5,07 g, 27,7 mmol) y KF (7,52 g, 129 mmol) en DMSO (86 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (8,50 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 y 10,11 (1H, s+s).

Ejemplo 28: Preparación del compuesto químico 17

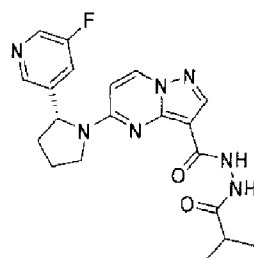


Compuesto químico 17: (R)-2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

5



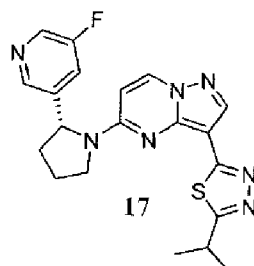
EtapA A: (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolor[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



10

A una solución de ácido (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio **11**, 5,65 g, 17,3 mmol) en DMF (115 ml) se le añadieron clorhidrato de isobutirohidrazida (4,78 g, 34,5 mmol), DIPEA (12,1 ml, 69,0 mmol) y HATU (13,1 mg, 34,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc:MeOH = 20:1) para proporcionar (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolor[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (6,14 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,03-1,42 (6H, m), 1,80-2,10 (3H, m), 3,66-3,81 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,36 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,43 (0,7H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,17 (0,3H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,53 (0,7H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,65 (0,3H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,14 y 8,23 (1H, s+s), 8,29 y 8,43 (1H, s+s), 8,36 y 8,50 (1H, s+s), 8,64 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,83 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,08 (0,7H, d, $J = 2,8$ Hz), 9,92 (0,3H, s), 10,10 (0,7H, d, $J = 3,6$ Hz), 10,44 (0,3H, s). * No se observaron dos protones procedentes de NHNH.

EtapA B: (R)-2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

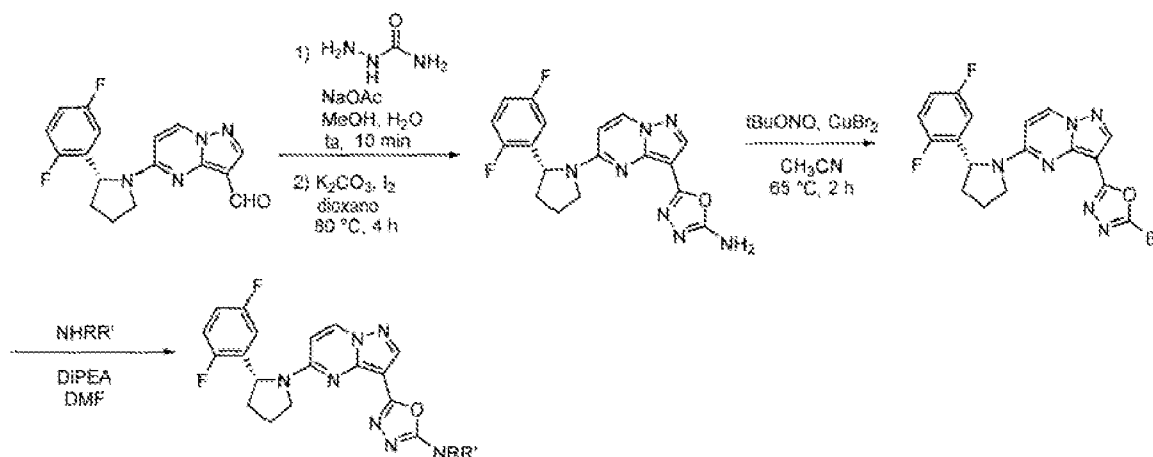


A una solución de (R)-5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-isobutirilpirazolor[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (5,20 g, 12,6 mmol) en THF (250 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (10,2 g, 25,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se

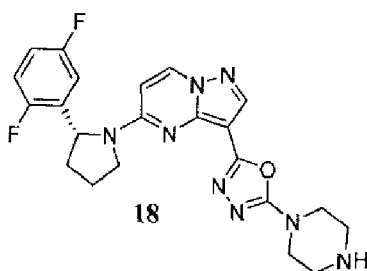
30

purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 50:1) para proporcionar (R)-2-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (1,88 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,34-1,38 (6H, m), 1,87-2,10 (3H, m), 3,35-3,85 (1H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 5,35 (0,2H, d, J = 6,4 Hz), 5,44 (0,8H, d, J = 6,8 Hz), 6,17 (0,2H, s), 6,71 (0,8H, d, J = 7,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,35-8,44 (2H, m), 8,45-5,57 (2H, m), 8,64 (0,2H, s), 8,83 (0,8H, d, J = 8,0 Hz). EM: 410,4 [MH⁺].

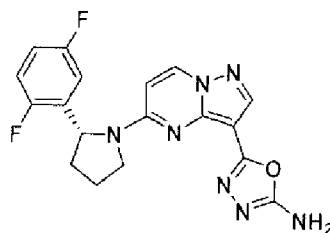
Ejemplo 29: Preparación del compuesto químico 18



Compuesto químico 18: (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol

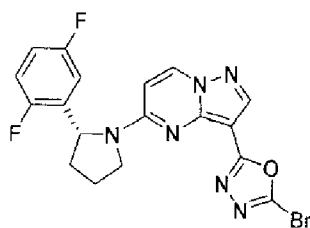


Etapas A: (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina



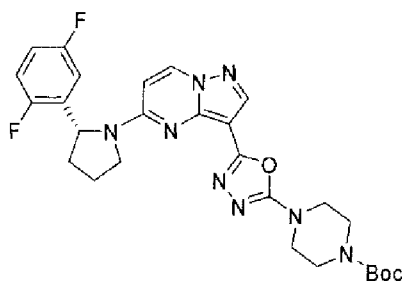
A una solución de clorhidrato de hidrazinacarboxamida (85,0 mg, 0,761 mmol) y acetato de sodio (62,0 mg, 0,761 mmol) en agua (1,5 ml) se le añadió una solución de (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (Intermedio 12, 250 mg, 0,761 mmol) en MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en dioxano (7,7 ml). Después de la adición de K₂CO₃ (316 mg, 2,28 mmol) seguido de yodo (232 mg, 0,914 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y después se inactivó con Na₂S₂O₃ ac. al 5 %. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 10 ml X 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc:MeOH = 50:1 a 25:1) para proporcionar (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (179 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,05 (3H, m), 2,35-2,55 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 5,30 y 5,54 (1H, s+s), 6,05-6,67 (1H, m), 6,68-7,38 (4H, m), 8,00-8,18 (1H, m), 8,50-8,80 (1H, m).

Etapas B: (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



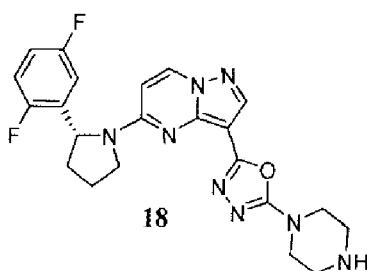
A una solución de bromuro de cobre(II) (125 mg, 0,560 mmol) y nitrito de terc-butilo (0,0670 ml, 0,560 mmol) en CH₃CN (1,9 ml) se le añadió una solución de (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-amina (179 mg, 0,467 mmol) en CH₃CN (3,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (72,0 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,05 (3H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 3,60-3,88 (1H, m), 3,96-4,08 (1H, m), 5,36 y 5,53 (1H, s+s), 6,12 y 6,69 (1H, s+s), 6,90-7,40 (3H, m), 8,33-8,40 (1H, m), 8,62-8,82 (1H, m).

Etapas C: 4-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



A una solución de (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (72,0 mg, 0,161 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60,0 mg, 0,322 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron DIPEA (0,0840 ml, 0,483 mmol) y DMAP (20,0 mg, 0,161 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 7 horas y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:9) para proporcionar 4-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (58,0 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,20-3,63 (4H, m), 3,40-3,51 (3H, m), 3,52-3,88 (1H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 5,39 y 5,69 (1H, s+s), 6,14 y 6,66 (1H, s+s), 6,82-7,40 (3H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 8,55-8,88 (1H, m).

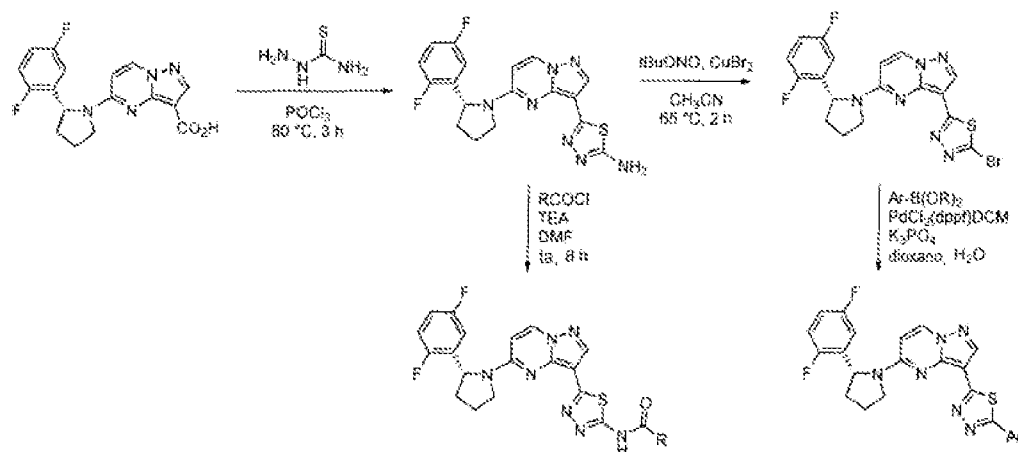
Etapas D: (R)-2-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol



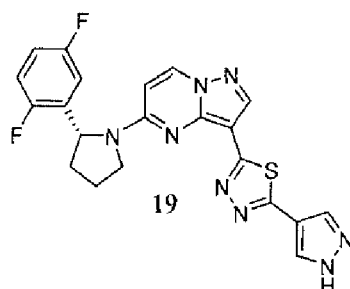
A una solución de 4-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (58,0 mg, 0,105 mmol) en DCM (0,70 ml) se le añadió TFA (0,162 ml, 2,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se basificó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con salmuera, se

secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en SiO₂ (DCM:MeOH = 30:1 a 4:1) para proporcionar el (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol (29,0 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,82-2,08 (4H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,74-2,90 (4H, m), 3,10-3,28 (3H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,52-3,84 (1H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 5,29 y 5,61 (1H, s+s), 6,06 y 6,66 (1H, s+s), 6,90-7,40 (3H, m), 8,20-8,30 (1H, m), 8,55-8,80 (1H, m). EM: 453,2 [MH⁺].

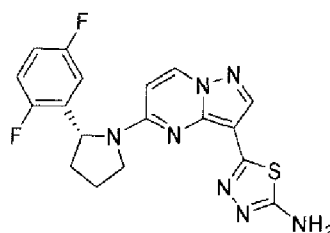
Ejemplo 30: Preparación del compuesto químico 19



Compuesto químico 19: (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol

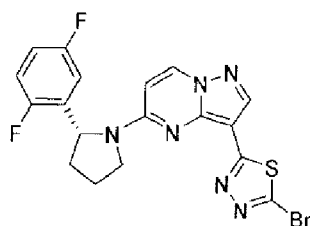


Etapas A: (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



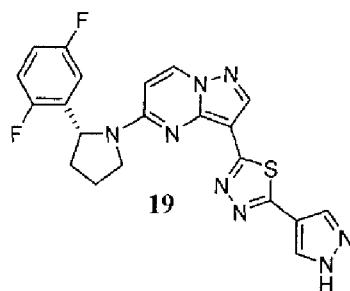
A una mezcla de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio **10**, 1,00 g, 2,90 mmol) y hidrazinacarbotoamida (265 mg, 2,90 mmol) se le añadió POCl₃ (1,08 ml, 11,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas en un tubo sellado al tiempo que la presión acumulada se liberaba cada hora. Después de enfriarse a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre vacío para proporcionar (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,16 g, > 99 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,85-2,20 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,50-3,75 (4H, m), 5,38 (0,5H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,50 (0,5H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,15 (0,5H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,73 (0,5H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,95-7,30 (2H, m), 7,33-7,39 (1H, m), 8,37 y 8,49 (1H, s+s), 8,72 (0,5H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,92 (0,5H, d, *J* = 7,6 Hz). 9,36 (1H, s a).

Etapas B: (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



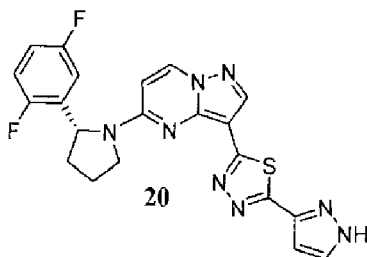
A una solución de CuBr_2 (777 mg, 3,48 mmol) y nitrito de terc-butilo (4,14 ml, 3,48 mmol) en CH_3CN (9,6 ml) se le añadió una solución de (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 2,90 mmol) en CH_3CN (19 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:2) para proporcionar (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (586 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,14-2,18 (3H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 3,63-3,82 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 5,36 (0,3 H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,46 (0,7H, d, $J = 8,4$), 6,37 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,72 (0,7H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95-7,40 (3H, m), 8,40 y 8,50 (1H, s+s), 8,66 (0,3H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,85 (0,7H, d, $J = 7,6$ Hz).

Etapla C: (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol



Una mezcla de (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 0,216 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (127 mg, 0,432 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0,648 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (35,0 mg, 0,043 mmol) en dioxano (1,9 ml) y agua (0,21 ml) se desgasificó con gas N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para proporcionar el (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol (14,0 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: 451,2 $[\text{MH}^+]$.

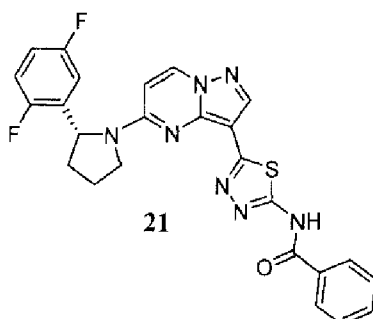
Ejemplo 31: Preparación del compuesto químico 20: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



Una mezcla de (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 0,216 mmol), ácido 1H-pirazol-3-ilborónico (48,0 mg, 0,432 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0,648 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (35,0 mg, 0,043 mmol) en dioxano (1,9 ml) y agua (0,21 ml) se desgasificó con gas N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 50:1 a 15:1) para

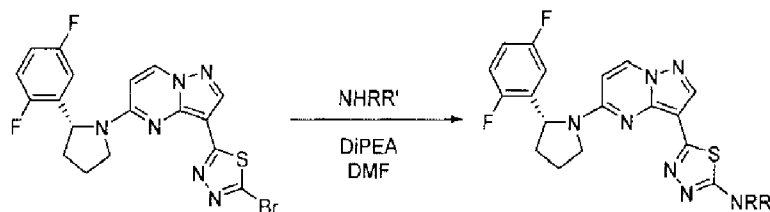
proporcionar el (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(1H-pirazol-3-il)-1,3,4-tiadiazol (16,0 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: 451,2 [MH⁺].

Ejemplo 32: Preparación del compuesto químico 21: (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida

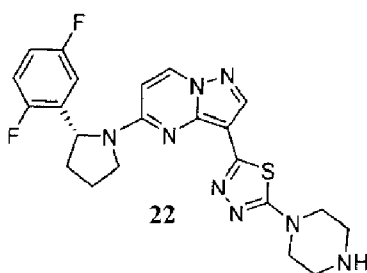


A una solución de (R)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50,0 mg, 0,125 mmol) en DMF (0,20 ml) se le añadieron TEA (0,0130 ml) seguido de cloruro de benzilo (0,0150 ml, 0,125 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y después se trató con agua. Un sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna en SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:4 a 1:5) para proporcionar (R)-N-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida (23,0 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: 504,3 [MH⁺].

Ejemplo 33: Preparación del compuesto químico 22

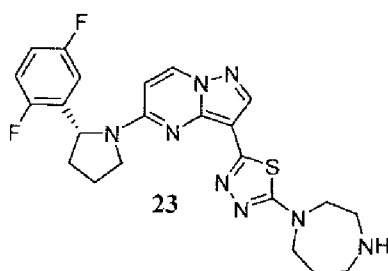


Compuesto químico 22: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



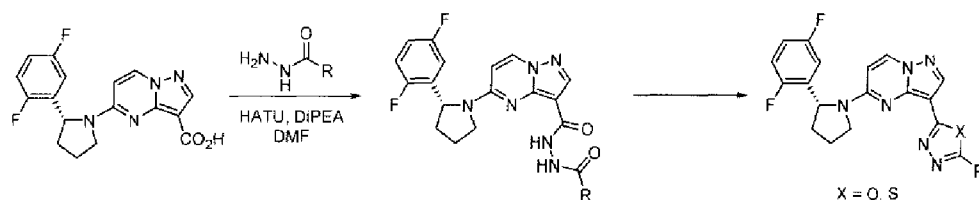
A una solución de (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (89,0 mg, 0,192 mmol) y piperazina (41,0 mg, 0,480 mmol) en DMF (2,4 ml) se le añadió DIPEA (0,0840 ml, 0,480 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en atmósfera de Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 a MeOH únicamente) para proporcionar (R)-2-(5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)-1,3,4-tiadiazol (12,0 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 469,3 [MH⁺].

Ejemplo 34: Preparación del compuesto químico 23: (R)-2-(1,4-diazepan-1-il)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol

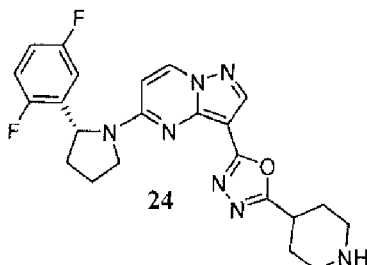


5 A una solución de (R)-2-bromo-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (100 mg, 0,216 mmol) y 1,4-diazepano (43,0 mg, 0,432 mmol) en DMF (2,7 ml) se le añadió DIPEA (0,113 ml, 0,648 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en atmósfera de Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 a MeOH únicamente) para proporcionar (R)-2-(1,4-diazepan-1-il)-5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol (16,0 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 483,3 [MH⁺].

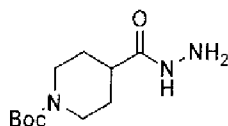
Ejemplo 35: Preparación del compuesto químico 24



15 **Compuesto químico 24:** (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol

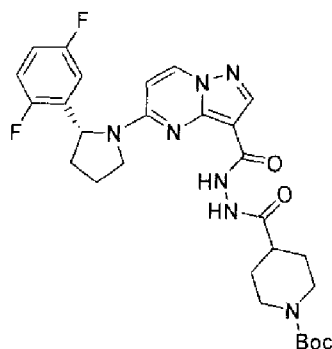


20 **EtapA A:** 4-(hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



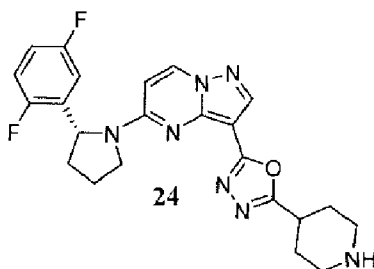
25 A una solución de 4-etil piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,00 g, 7,77 mmol) en EtOH (26 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (5,84 g, 117 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua 3 veces y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (985 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,27 (2H, s a), 3,90 (2H, s), 4,15 (2H, s a), 6,99 (1H, s).

35 **EtapA B:** 4-(2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



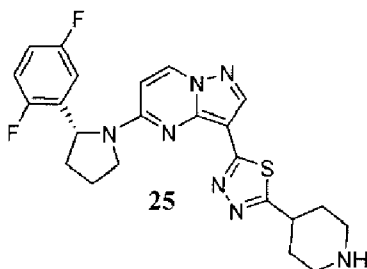
A una solución de ácido (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (Intermedio **10**, 200 mg, 0,581 mmol) en DMF (3,8 ml) se le añadieron 4-(hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (212 mg, 0,871 mmol), DIPEA (0,304 ml, 1,74 mmol), HATU (331 mg, 0,871 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para dar el 4-(2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (265 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM: 569,90 [MH⁺].

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



A una solución de 4-(2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (90,0 mg, 0,158 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió piridina (0,0290 ml, 0,363 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y se le añadió anhídrido tríflico (0,0560 ml, 0,332 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 a 5:1) para proporcionar (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (31,0 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,28 (4H, m), 2,30-2,62 (4H, m), 3,13-3,33 (2H, m), 3,35-3,74 (4H, m), 3,82-4,22 (2H, m), 5,21 y 5,76 (1H, s+s), 5,93 y 6,42 (1H, s+s), 6,65-6,80 (1H, m), 6,58-7,15 (2H, m), 8,19-8,38 (2H, m).

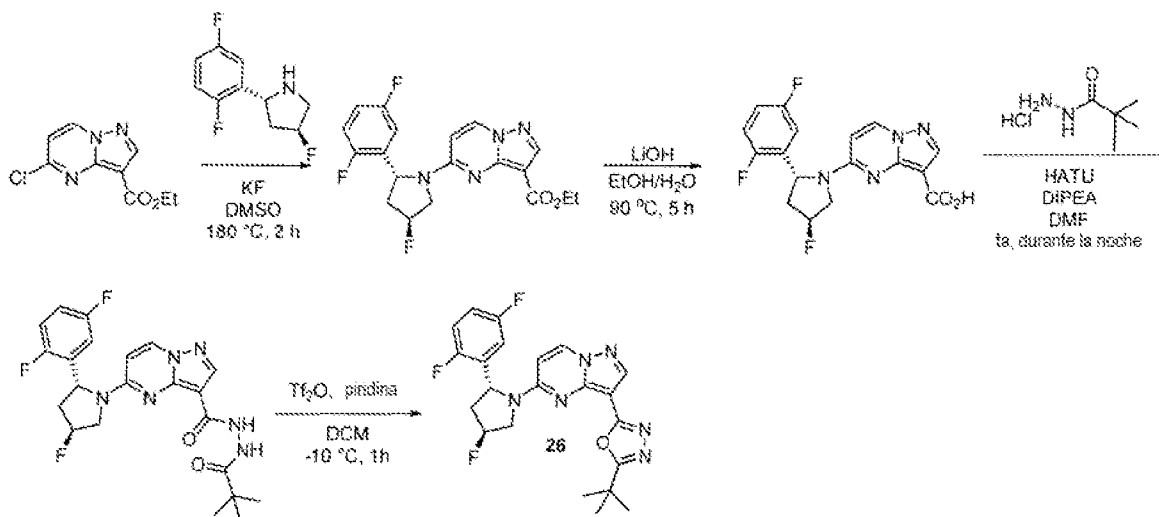
Ejemplo 36: Preparación del compuesto químico 25: (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol



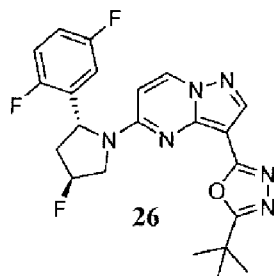
A una solución de 4-(2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (90,0 mg, 0,158 mmol) en diglima (3,1 ml) se le añadieron P₄S₁₀ (140 mg, 0,316 mmol) y Na₂CO₃ (67,0 mg, 0,632 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar (R)-2-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-5-(piperidin-4-il)-1,3,4-tiadiazol (49,0 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 468,2 [MH⁺].

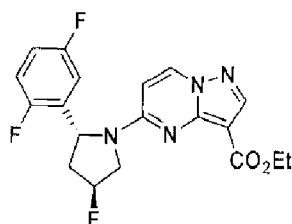
5 Ejemplo 37: Preparación del compuesto químico 26



Compuesto químico 26: 2-terc-butil-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

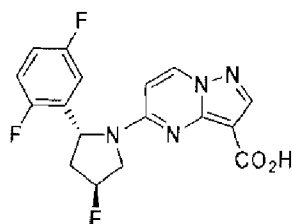


Etapas A: 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (R)-etilo



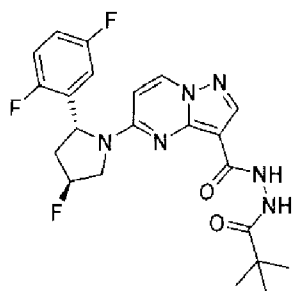
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,443 mmol), (2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (Intermedio 6, 94,0 mg, 0,465 mmol) y KF (129 mg, 2,21 mmol) en DMSO (1,5 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de (R)-etilo (161 mg, 93 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,16-1,30 (3H, m), 2,10-2,34 (1H, m), 2,73-2,95 (1H, m), 4,00-4,30 (3H, m), 4,52 y 5,47 (1H, s+s), 5,49-5,67 (2H, m), 6,11 y 6,74 (1H, s+s), 7,12-7,40 (3H, m), 8,15-8,30 (1H, m), 8,60-8,82 (1H, m).

Etapas B: ácido 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



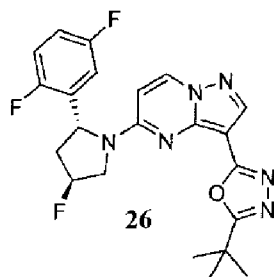
A una solución de 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (161 mg, 0,412 mmol) en EtOH (3,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió LiOH (30,0 mg, 1,24 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (107 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 2,93-2,37 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 3,94-4,60 (2H, m), 5,35-5,68 (2H, m), 6,11 y 6,71 (1H, s+s), 7,00-7,40 (3H, m), 8,17 (1H, s), 8,60-8,82 (1H, m), 11,60 (1H, s a).

Etapas C: 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



A una solución de ácido 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (107 mg, 0,295 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron clorhidrato de pivalohidrazida (135 mg, 0,886 mmol), DIPEA (0,206 ml, 1,18 mmol) y HATU (168 mg, 0,443 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (101 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,17-1,26 (9H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 4,10-4,38 (2H, m), 5,35-5,67 (2H, m), 6,14 (0,3H, s), 6,76 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,02-7,40 (3H, m), 8,15 y 8,24 (1H, s+s), 8,39 y 8,71 (1H, s+s), 8,86 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 9,48 y 9,83 (1H, s+s).

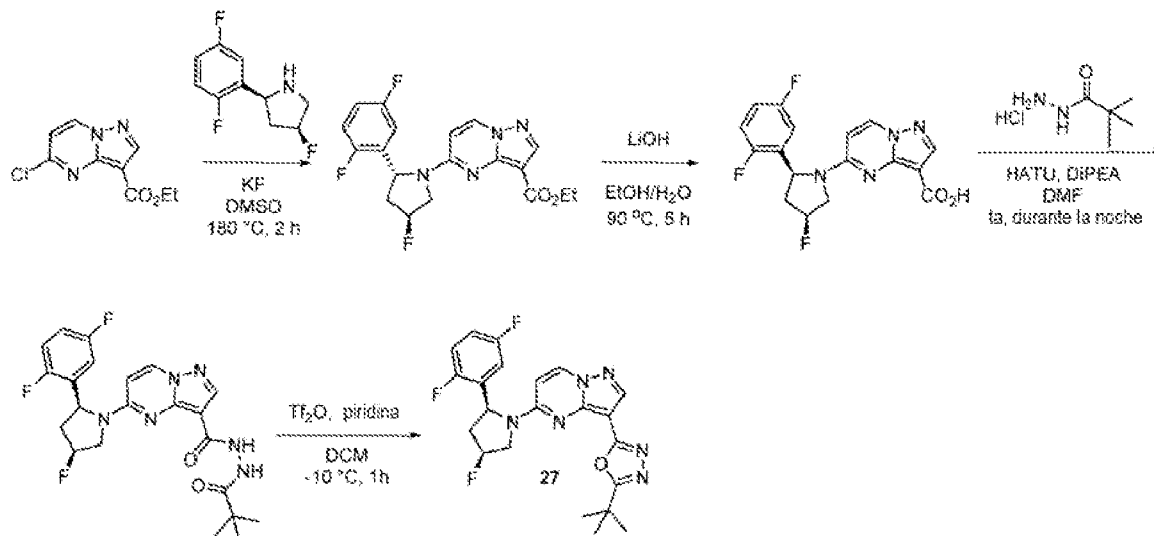
Etapas D: 2-terc-butil-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



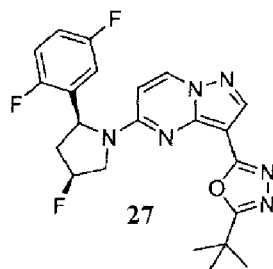
A una solución de 5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (101 mg, 0,219 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió piridina (0,0410 ml, 0,505 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido trifílico (0,0780 ml, 0,461 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-((2R,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (68,0 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,23-

1,44 (9H, m), 2,10-2,38 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 4,00-4,60 (2H, m), 5,35-5,51 (1H, m), 5,52-5,71 (1H, m), 6,14 y 6,81 (1H, s+s), 7,02-7,40 (3H, m), 8,38 (1H, s), 8,71-8,87 (1H, m). EM: 443,4 [MH⁺].

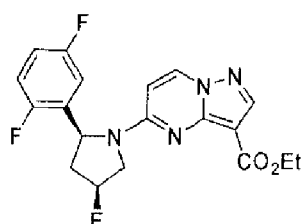
Ejemplo 38: Preparación del compuesto químico 27



Compuesto químico 27: 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida

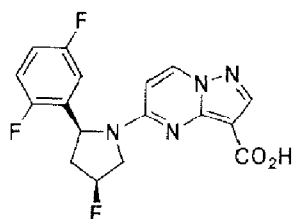


EtapA: 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato.



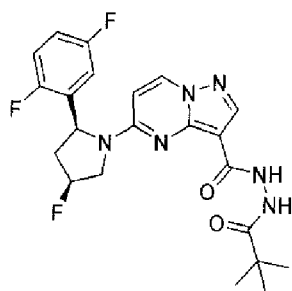
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (112 mg, 0,496 mmol), (2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidina (Intermedio 7, 105 mg, 0,521 mmol) y KF (114 mg, 2,48 mmol) en DMSO (1,6 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (171 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,04-1,38 (3H, m), 2,17-2,40 (1H, m), 2,62-2,98 (1H, m), 3,85-4,39 (4H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,61 y 5,75 (1H, s+s), 6,17 y 6,71 (1H, s+s), 6,87-6,95 (1H, m), 7,05-7,40 (2H, m), 8,18-8,29 (1H, m), 8,60-8,90 (1H, m).

EtapA: ácido 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



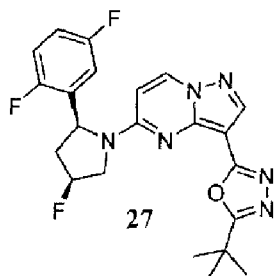
A una solución de 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (171 mg, 0,438 mmol) en EtOH (3,3 ml) y agua (1,1 ml) se le añadió LiOH (31,0 mg, 1,31 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (150 mg, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 2,26-2,34 (1H, m), 2,70-2,95 (1H, m), 3,92-4,18 (1H, m), 4,20-4,38 (1H, m), 5,46-6,17 (3H, m), 6,84-6,92 (1H, m), 7,09-7,19 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,60-8,75 (1H, m). * No se observó un protón procedente de CO₂H.

Etapas C: 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida



A una solución de ácido 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (150 mg, 0,414 mmol) en DMF (2,7 ml) se le añadieron clorhidrato de pivalohidrazida (190 mg, 1,24 mmol), DIPEA (0,289 ml, 1,65 mmol) y HATU (236 mg, 0,621 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (102 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,15-2,40 (1H, m), 2,70-2,98 (1H, m), 3,88-4,18 (1H, m), 4,20-4,45 (1H, m), 5,40-5,60 (2H, m), 6,75 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,85-7,40 (3H, m), 8,17 y 8,27 (1H, s+s), 8,53 y 8,71 (1H, s+s), 8,91 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 9,39 y 9,55 (1H, s+s).

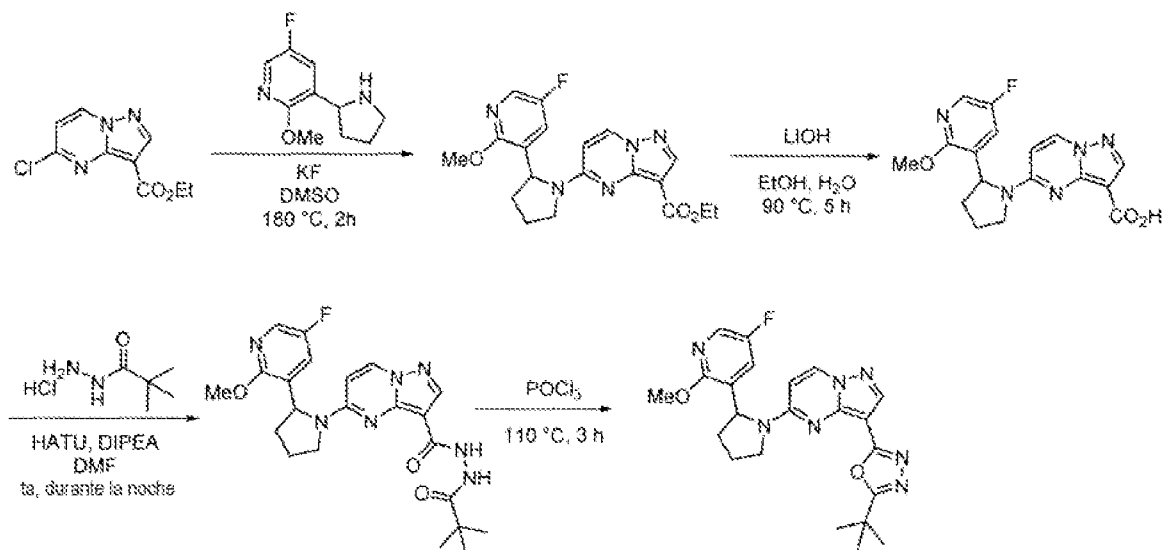
Etapas D: 2-terc-butil-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



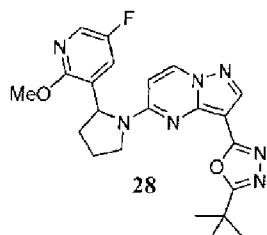
A una solución de 5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (102 mg, 0,222 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió piridina (0,0410 ml, 0,509 mmol) a 0 °C. La mezcla se enfrió a -10 °C, y después se le añadió anhídrido trifílico (0,0790 ml, 0,465 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. Después de inactivarse con agua, la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:3) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-((2S,4S)-2-(2,5-difluorofenil)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (28,0 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,15-1,52 (9H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,65-2,81 (1H, m), 3,88-4,38 (2H, m), 5,40-5,85 (2H, m), 6,19-6,75 (1H, m), 6,85-

7,40 (3H, m), 8,34 (1H, s), 8,70-8,70 (1H, m). EM: 443,4 [MH⁺].

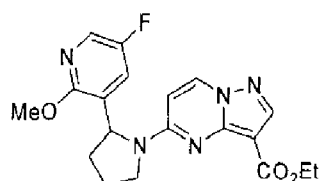
Ejemplo 39: Preparación del compuesto químico 28



Compuesto químico 28: 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

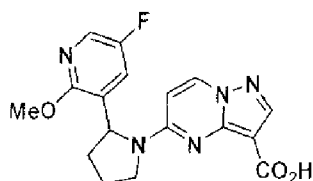


EtapA: 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



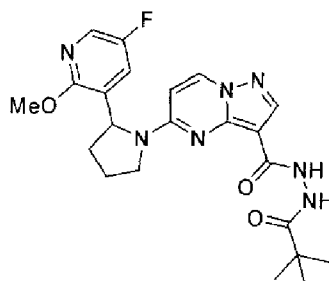
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,886 mmol), 5-fluoro-2-metoxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina (Intermedio 3, 186 mg, 0,948 mmol) y KF (257 mg, 4,43 mmol) en DMSO (3,0 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (225 mg, 74 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,25-1,30 (3H, m), 1,88-2,08 (3H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 3,48-3,85 (1H, m), 3,90-4,09 (5H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 5,14 (0,3H, m), 5,48 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,98 (0,3H, m), 6,65 (0,7H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,22-7,41 (1H, m), 7,93-8,11 (1H, m), 8,12-8,30 (1H, m), 8,53 (0,3H, s), 8,76 (0,7H, d, *J* = 7,2 Hz).

EtapA: ácido 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



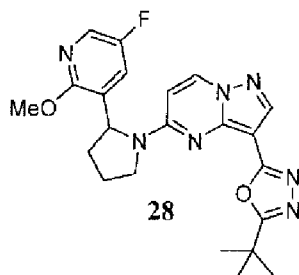
A una solución de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (255 mg, 0,663 mmol) en EtOH (5,0 ml) y agua (1,6 ml) se le añadió LiOH (48,0 mg, 1,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6, y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (170 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,82-2,08 (3H, m), 2,26-2,48 (1H, m), 3,45-3,80 (2H, m), 3,88-4,08 (3H, m), 5,15 y 5,46 (1H, s+s), 6,64 y 7,34 (1H, s+s), 7,34 (1H, s), 7,92-8,18 (2H, m), 8,42-8,85 (1H, m). * No se observó un protón procedente de CO₂H.

Etapla C: 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida

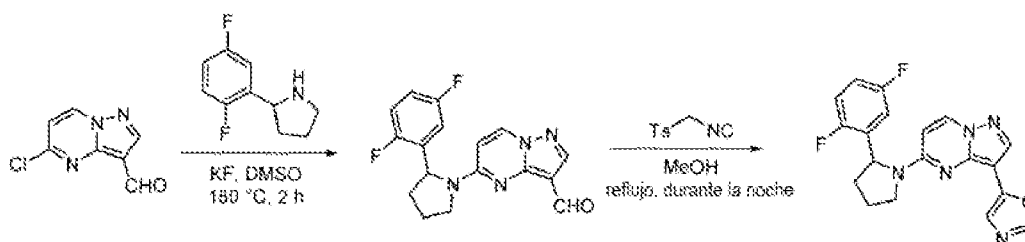


A una solución de ácido 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (170 mg, 0,476 mmol) en DMF (3,1 ml) se le añadieron clorhidrato de pivalohidrazida (218 mg, 0,143 mmol), DIPEA (0,332 ml, 1,90 mmol) y HATU (271 mg, 0,714 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (164 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,10-1,23 (9H, m), 1,77-2,10 (3H, m), 2,20-2,48 (1H, m), 3,57-3,78 (1H, m), 3,88-3,99 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,19 (0,3H, d, *J* = 7,2 Hz), 5,31 (0,7H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,01 (0,3H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,69 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,3-7,42 (1H, m), 7,89-7,98 (1H, m), 8,05-8,18 (1H, m), 8,19-8,32 (1H, m), 8,60 (0,3H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,83 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 9,29 y 9,54 (1H, s+s).

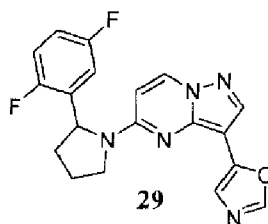
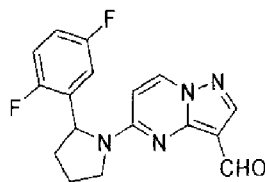
Etapla D: 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



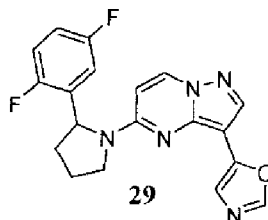
Una mezcla de 5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N'-pivaloilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbohidrazida (110 mg, 242 mmol) y POCl₃ (0,675 ml, 7,25 mmol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 a 1:4) para proporcionar 2-terc-butil-5-(5-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol (61,0 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,22 y 1,44 (9H, s+s), 1,70-2,10 (3H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 3,52-3,85 (1H, m), 3,95-4,12 (4H, m), 5,15 (0,3H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,50 (0,7H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,00 (0,3H, d, *J* = 7,2 Hz), 6,70 (0,7H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,23-7,42 (1H, m), 7,95-8,15 (1H, m), 8,30-8,42 (1H, m), 8,60 (0,3H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,83 (0,7H, d, *J* = 7,2 Hz). EM: 438,4 [MH⁺].

Ejemplo 40: Preparación del compuesto químico 29

5

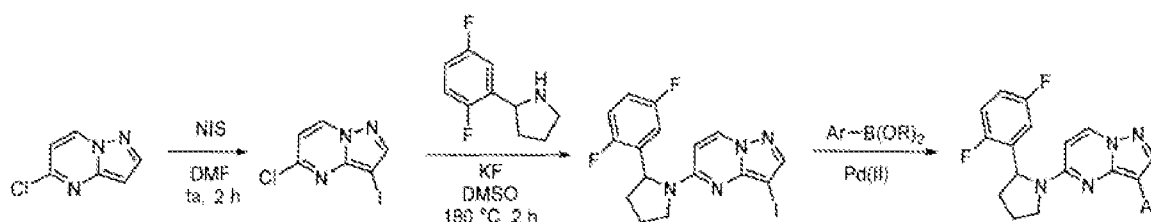
Compuesto químico 29: 5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxazol**10 Etapa A: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído**

Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (300 mg, 1,65 mmol), 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio **2**, **324** mg, 1,77 mmol) y KF (480 mg, 8,26 mmol) en DMSO (5,5 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (540 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 y 10,11 (1H, s+s).

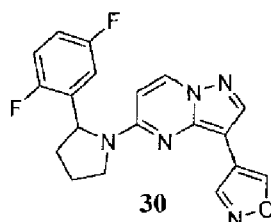
25 Etapa B: 5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxazol

A una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (300 mg, 0,914 mmol) en MeOH (9,2 ml) se le añadieron 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (178 mg, 0,914 mmol) y K₂CO₃ (126 mg, 0,914 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación de MeOH, el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 5-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)oxazol (46,0 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (MeOH-*d*₄, Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,25 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,50-3,88 (2H, m), 3,89-4,10 (1H, m), 5,20-5,70 (1H, m), 6,56-6,77 (1H, m), 6,80-7,20 (3H, m), 7,07-7,20 (1H, m), 7,92-8,20 (1H, m), 8,22-8,55 (1H, m). EM: 368,2 [MH⁺].

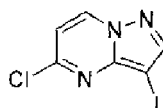
Ejemplo 41: Preparación del compuesto químico 30



Compuesto químico 30: 4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isoxazol

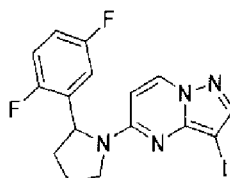


Etapas A: 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina

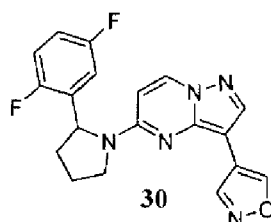


A una solución de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1,00 g, 6,51 mmol) en DMF (13 ml) se le añadió en porciones *N*-yodosuccinamida (1,61 g, 7,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, la mezcla se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (1,74 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 7,15 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,34 (1H, s), 9,17 (1H, d, $J = 7,2$ Hz).

Etapas B: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina



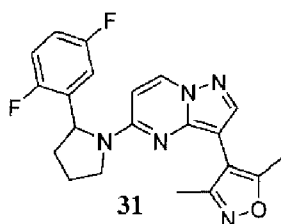
Una solución de 5-cloro-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (621 mg, 2,22 mmol), 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio 2, 407 mg, 2,22 mmol) y KF (645 mg, 11,1 mmol) en DMSO (7,4 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 5:1 a 3:1 a 2:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (819 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,15 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 5,21-5,51 (1H, m), 5,99 y 6,53 (1H, s+s), 6,97 (1H, s), 7,11-7,26 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,44-8,64 (1H, m).



Etapas C: 4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isoxazol

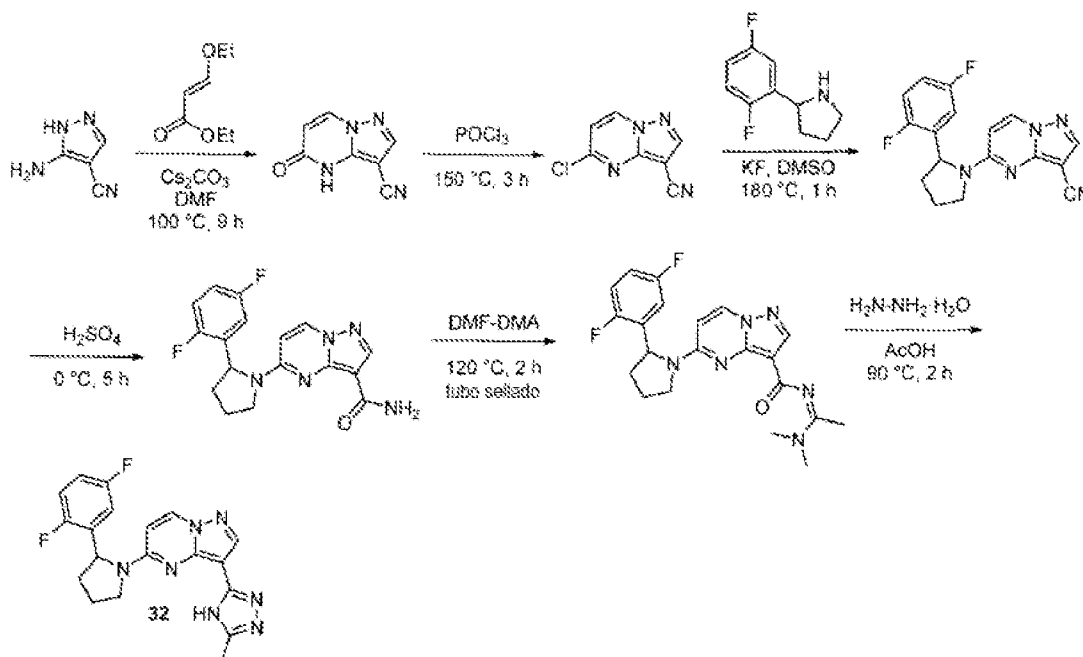
Una mezcla de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (40,0 mg, 0,0940 mmol), K_3PO_4 (60,0 mg, 0,282 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (7,66 mg, 9,39 μ mol) y ácido isoxazol-4-ilborónico (21,0 mg, 0,188 mmol) en dioxano (0,90 ml) y agua (0,10 ml) se desgasificó con gas N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas en una botella sellada y se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:4) para proporcionar 4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)isoxazol (5,90 mg, 17 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN de ^1H (MeOH- d_4 , Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,20 (3H, m), 2,40-2,60 (1H, m), 3,50-4,12 (3H, m), 5,12-5,70 (1H, m), 5,80-6,40 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,00-7,18 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,10-8,50 (2H, m). EM: 368,2 $[MH^+]$.

Ejemplo 42: Preparación del compuesto químico 31: 4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol

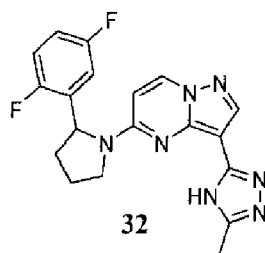


Una mezcla de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (90,0 mg, 0,211 mmol), K_3PO_4 (134 mg, 0,634 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (17,0 mg, 0,0210 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (60,0 mg, 0,422 mmol) en dioxano (1,9 ml) y agua (0,21 ml) se desgasificó con gas N_2 . La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 100 °C durante 15 horas en un tubo cerrado herméticamente, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:3 a 1:4) para proporcionar 4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilisoxazol (13,0 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H ($CDCl_3$, Varian, 400 MHz): δ 1,95-2,63 (10H, m), 3,70 (1H, s), 3,91 (1H, s), 5,08-5,55 (1H, m), 5,70-6,38 (1H, m), 6,84 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,27 (1H, m). EM: 369,2 $[MH^+]$.

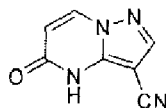
Ejemplo 43: Preparación del compuesto químico 32



Compuesto químico 32: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

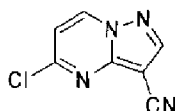


EtapA A: 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



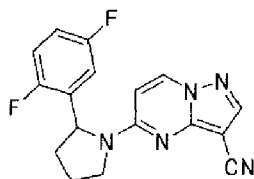
Una mezcla de 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,00 g, 9,25 mmol), 3-etoxiacrilato de etilo (2,00 ml, 13,8 mmol) y Cs_2CO_3 (4,52 g, 13,88 mmol) en DMF (18 ml) se calentó a 100 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH = 2-3. Un sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua seguido de EtOAc y se secó al vacío para proporcionar 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (1,33 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 6,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 13,24 (1H, s a).

EtapA B: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



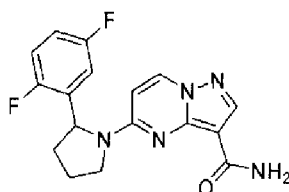
Una mezcla de 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (1,33 g, 8,31 mmol) y POCl_3 (7,74 ml, 83 mmol) se calentó a 150 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1) para proporcionar 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (343 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,39 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 7,2 Hz).

EtapA C: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo



Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (343 mg, 1,92 mmol) y 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio 2, 343 mg, 1,87 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 180 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (611 mg, 98 %) en forma de un sólido de color marfil. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,05-2,11 (3H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,67-4,10 (2H, m), 5,20 (0,7 H, s), 5,65 (0,3 H, s), 5,96 (0,7 H, s), 6,43 (0,3 H, s), 6,69-6,73 (1H, m), 6,96-7,09 (2H, m), 8,01-8,31 (3H, m).

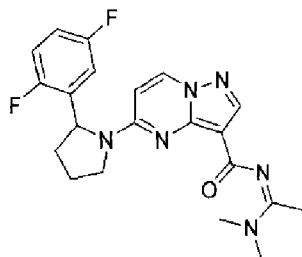
EtapA D: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Una mezcla de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonitrilo (230 mg, 0,707 mmol) y

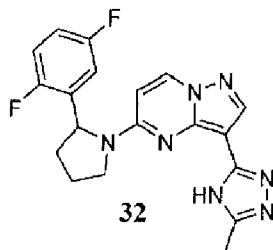
H₂SO₄ conc. (1,13 ml, 21,2 mmol) se agitó a 0 °C durante 5 horas. Después de la adición de hielo-agua, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (172 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,05-1,11 (2H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 3,67-4,10 (2H, m), 5,12-5,32 (1H, m), 5,52 (0,6H, s), 5,74 (0,4H, s), 5,90 (0,4H, s), 6,32 (0,6H, s), 6,69-6,74 (1H, m), 6,96-7,09 (2H, m), 7,80 (0,5H, s), 8,20 (0,5H, s), 8,25-8,40 (1H, m).
* No se observaron dos protones procedentes de NH₂NH₂.

Etapa E: (Z)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)etilideno)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



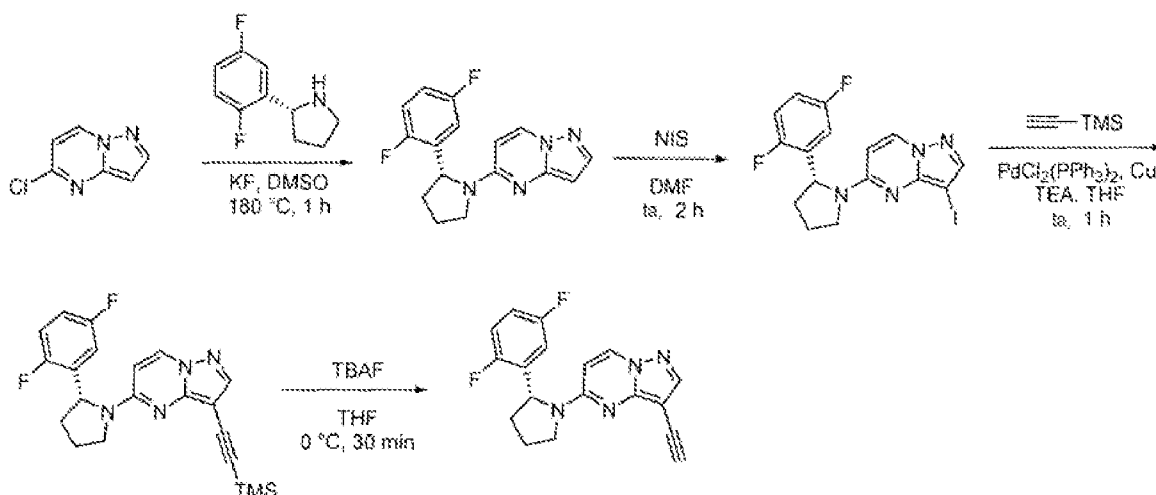
Una mezcla de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,291 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (1,06 ml, 7,28 mmol) se calentó 120 °C durante 2 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar (Z)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)etilideno)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en bruto (160 mg, 99 %), que se usó para la reacción siguiente sin más purificación.

Etapa F: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



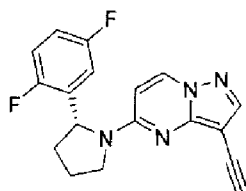
A una solución de la (Z)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-(1-(dimetilamino)etilideno)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida en bruto (160 mg, 0,291 mmol) en AcOH (1,0 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (22,0 mg, 0,437 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se trató con agua, al tiempo que se precipitaba un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y hexanos, y se secó al vacío para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (58,0 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (MeOH-*d*₄, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,26 (3H, m), 2,34 (3H, m), 2,44-2,60 (2H, m), 3,67-4,22 (2H, m), 5,17 (0,4H, s), 5,68 (0,6H, s), 6,11 (0,4H, s), 6,65 (0,6H, s), 6,80-7,20 (2H, m), 7,20-7,43 (1H, m), 8,20-8,60 (2H, m). EM: 382,3 [MH⁺].

Ejemplo 44: Preparación del Compuesto Intermedio 13

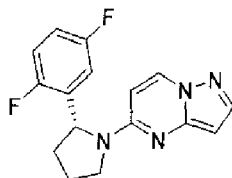


Compuesto intermedio 13: 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5



EtapA: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



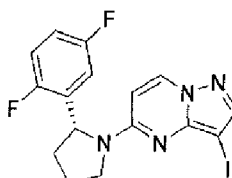
10

Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1,18 g, 7,68 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (1,51 g, 8,22 mmol) y KF (2,32 g, 39,1 mmol) en DMSO (26 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,70 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,88-2,06 (3H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 3,56-3,70 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,98 (1H, s), 6,10-6,50 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,60 (1H, s).

15

20

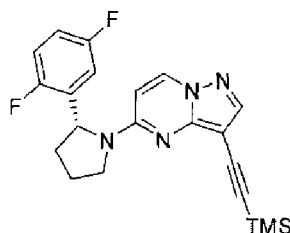
EtapB: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina



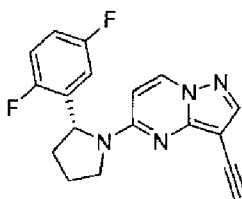
25

30

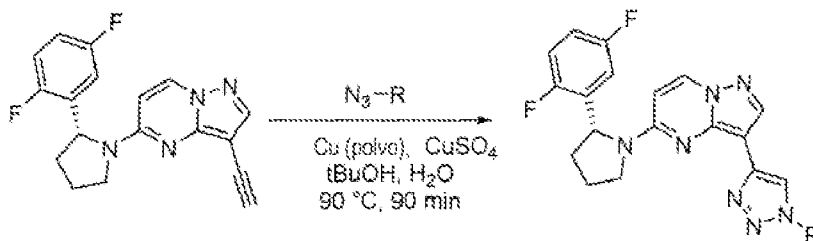
A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (975 mg, 3,25 mmol) en DMF (6,5 ml) se le añadió en porciones NIS (804 mg, 3,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se vertió en agua. La mezcla se agitó durante 30 min más. Un sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (1,19 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (DMSO- d_6 , Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,15 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 5,21-5,51 (1H, m), 5,99 y 6,53 (1H, s+s), 6,97 (1H, s), 7,11-7,26 (1H, m), 7,95 (1H, m), 8,44-8,64 (1H, m).

Etapas C: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-((trimetilsilil)etnil)pirazolo-[1,5-a]pirimidina

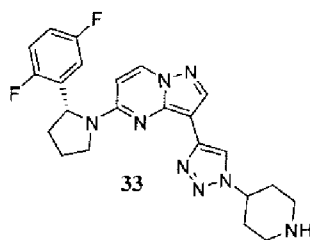
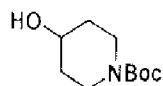
- 5 A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (1,19 g, 2,79 mmol) en THF (10 ml) y TEA (10 ml) se le añadieron CuI (53,0 mg, 0,279 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (196 mg, 0,279 mmol) y etniltrimetilsilano (0,596 ml, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la filtración a través de un lecho corto de Celite mientras se lavaba con EtOAc, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 2:1 a 1:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-((trimetilsilil)etnil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (832 mg, 75 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,260 (9H, s), 2,03-2,20 (3H, m), 2,49 (1H, s a), 3,63-4,15 (2H, m), 5,17 y 6,25 (1H, s a + s a), 5,83 (1H, s a), 6,73-6,77 (1H, m), 6,91 (1H, s a), 7,04 (1H, s a), 7,93 (1H, s), 8,11 (1H, s a).

Etapas D: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etnilpirazolo[1,5-a]pirimidina

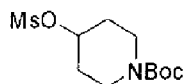
- 20 A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-((trimetilsilil)etnil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (832 mg, 2,10 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (solución 1 M en THF, 2,52 ml, 2,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de inactivarse con NH₄Cl ac. saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:2 a 1:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etnilpirazolo[1,5-a]pirimidina (659 mg, 97 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,98-2,18 (3H, m), 2,50 (1H, s a), 3,24 (1H, s), 3,93 (1H, s a), 4,06 (1H, s a), 5,19 (1H, s a), 5,87 (1H, s a), 6,75 (1H, s a), 6,92 (1H, s a), 7,05 (1H, s a), 7,96 (1H, s), 8,14 (1H, s a).

Ejemplo 45: Preparación del compuesto químico 33

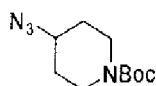
- 35 **Compuesto químico 33:** (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

**Etapas A: 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,02 mmol) en MeOH (16 ml) se le añadió NaBH₄ (285 mg, 7,53 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido viscoso, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,48-1,50 (2H, m), 1,84-1,87 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,81-3,87 (3H, m). * no se observó OH.

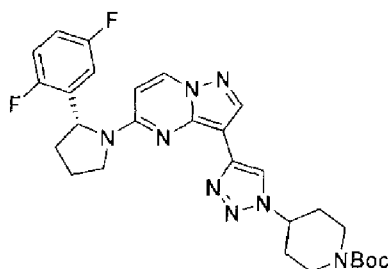
Etapas B: 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,01 g, 5,02 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TEA (0,909 ml, 6,52 mmol) y DMAP (61,0 mg, 0,502 mmol) seguido de MsCl (0,469 ml, 6,02 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl ac. 2 N, NaHCO₃ ac. saturado y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,78-1,86 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 4,86-4,91 (1H, m).

Etapas C: 4-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

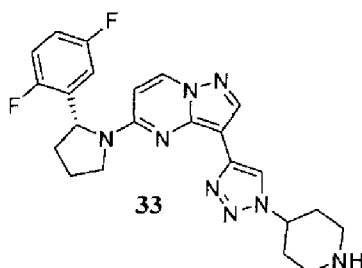
A una solución de 4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 5,02 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió azida sódica (979 mg, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas con agitación, al tiempo que se formaba un sólido de color blanco. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 5:1) para proporcionar 4-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (948 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,46 (9H, s), 1,53-1,57 (2H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,81-3,84 (1H, m).

Etapas D: 4-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



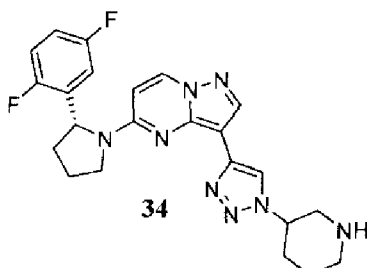
A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etinilpirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio **13**, 144 mg, 0,444 mmol) y 4-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (111 mg, 0,488 mmol) en tBuOH (2,0 ml) se le añadió polvo de cobre (23,0 mg, 0,355 mmol) seguido de agua (1,0 ml) y solución ac. 1 M de sulfato de cobre (0,089 ml, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Después de la adición de NH₄OH conc. (2,0 ml) seguido de agua (2,0 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar (R)-terc-butil-4-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (177 mg, 72 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,49 (9H, s), 1,83-2,22 (7H, m), 2,48 (1H, s a), 2,97 (2H, s), 3,66 (1H, s a), 3,91 (1H, s a), 4,35 (2H, s a), 4,67 (1H, s a), 5,70 (1H, s a), 6,34 (1H, s a), 6,75 (1H, s a), 6,91 (1H, s a), 7,13 (1H, s a), 7,52 (1H, s), 8,35 (1H, s a), 8,48 (1H, s).

Etapas E: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

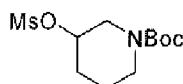


A una solución de (R)-terc-butil-4-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato (177 mg, 0,321 mmol) en DCM (1,6 ml) se le añadió TFA (0,867 ml, 11,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 a 3:1 a 2:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (100 mg, 69 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,83-2,30 (8H, m), 2,50 (1H, s a), 2,85 (2H, t, J = 11,2 Hz), 3,30-3,33 (2H, m), 3,69 (1H, s a), 3,93 (1H, s a), 4,58 (1H, s a), 5,24 y 5,68 (1H, s a + s a), 5,87 y 6,30 (1H, s a + s a), 6,75 (1H, s a), 6,90 (1H, s a), 7,12 (1H, s a), 7,57 (1H, s), 8,30 (1H, s a), 8,48 (1H, s). EM: 451,1 [MH⁺].

Ejemplo 46: Preparación del compuesto químico 34: 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

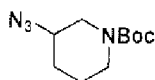


Etapas A: 3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



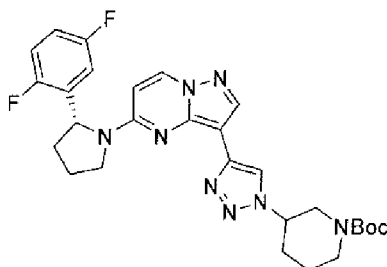
5 A una solución de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,97 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TEA (0,895 ml, 6,46 mmol) seguido de MsCl (0,465 ml, 5,96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl ac. 2 N, NaHCO₃ ac. saturado y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,55 (1H, s a), 1,78-2,01 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,28-3,38 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,54-3,68 (2H, m), 4,72 (1H, s a).

Etapa B: 3-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



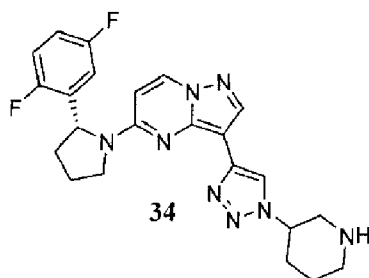
15 A una solución de 3-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, 4,98 mmol) en DMF (24 ml) se le añadió azida sódica (970 mg, 14,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas con agitación, al tiempo que se formaba un sólido de color blanco. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 20:1 a 10:1 a 5:1) para proporcionar 3-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (840 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,49-1,62 (2H, m), 1,77 (1H, s a), 1,96 (1H, s a), 2,90-3,30 (2H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,52-3,90 (2H, m).

25 **Etapa C: 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



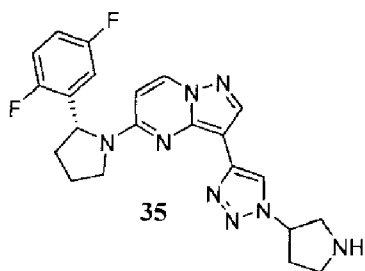
30 A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etinilpirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio **13**, 92,0 mg, 0,284 mmol) y 3-azidopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (71,0 mg, 0,312 mmol) en tBuOH (1,4 ml) se le añadieron polvo de cobre (14,0 mg, 0,227 mmol) seguido de agua (1,0 ml) y solución ac. 1 M de sulfato de cobre (0,057 ml, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. Después de la adición de NH₄OH conc. (2,0 ml) seguido de agua (2,0 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,48 (9H, s), 1,63-1,76 (2H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,04 (1H, s a), 2,16 (2H, s a), 2,29 (1H, s a), 2,40-2,58 (1H, m), 2,80-3,50 (2H, m), 3,68 (1H, s a), 3,92 (1H, s a), 4,18 (1H, s a), 4,30-4,60 (2H, m), 5,23 y 5,66 (1H, s a + s a), 5,86 y 6,31 (1H, s a + s a), 6,75-6,77 (1H, m), 6,91 (1H, s a), 7,04 (1H, s a), 7,56 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,47 (1H, s).

45 **Etapa D: 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

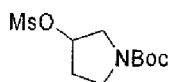


A una solución de 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,223 mmol) en DCM (1,1 ml) se le añadió TFA (0,602 ml, 7,82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 a 3:1) para proporcionar 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(piperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (70,0 mg, 69 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,92-1,95 (1H, m), 1,89-2,14 (8H, m), 2,28 (1H, s a), 2,49 (1H, s a), 2,77 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,85-3,18 (2H, m), 3,40 (1H, s a), 3,66 (1H, s a), 3,91 (1H, s a), 4,50 (1H, s a), 5,30 y 5,67 (1H, s a + s a), 5,85 y 6,29 (1H, s a + s a), 6,75 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 7,57 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,47 (1H, s). EM: 451,1 [MH⁺].

Ejemplo 47: Preparación del compuesto químico 35: 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

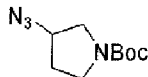


EtapA A: 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,34 mmol) en DCM (17 ml) se le añadió TEA (0,962 ml, 6,94 mmol) seguido de MsCl (0,499 ml, 6,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl ac. 2 N, NaHCO₃ ac. saturado y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,42 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,06-2,20 (1H, m), 2,21-2,36 (1H, m), 3,05 (3H, s), 3,44-3,54 (1H, m), 3,54-3,72 (3H, m), 5,27 (1H, s a).

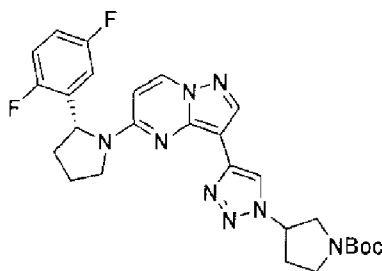
EtapA B: 3-azidopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,42 g, 5,35 mmol) en DMF (26 ml) se le añadió azida sódica (1,04 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas con agitación, al tiempo que se formaba un sólido de color blanco. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1 a 5:1) para proporcionar 3-azidopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,07 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,02-2,08 (2H, m), 3,35-3,54 (4H, m), 4,14-4,16 (1H, m).

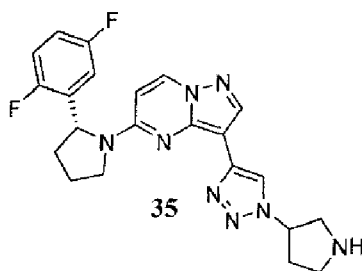
EtapA C: 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-

ii) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



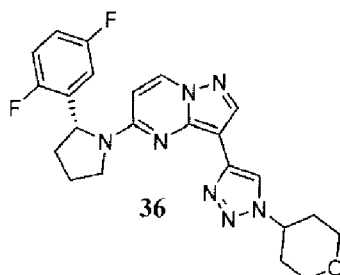
- 5 A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etinilpirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio **13**, 92,0 mg, 0,284 mmol) y 3-azidopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (66,0 mg, 0,312 mmol) en tBuOH (1,4 ml) se le añadieron polvo de cobre (14,0 mg, 0,227 mmol) seguido de agua (1,0 ml) y solución ac. 1 M de sulfato de cobre (0,057 ml, 0,057 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. Después de la adición de NH₄OH conc. (2,0 ml) seguido de
- 10 agua (2,0 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (127 mg, 83 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,50 (9H, s), 1,98-2,20 (3H, m), 2,22-2,63 (3H, m), 3,50-3,83 (4H, m), 3,83-4,20 (2H, m), 5,15 (1H, s a), 5,30 y 5,66 (1H, s a + s a), 5,84 y 6,31 (1H, s a + s a), 6,75 (1H, s a), 6,91 (1H, s a), 7,00-7,18 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,48 (1H, s).

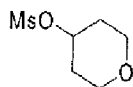
20 **Etapada** D: 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina



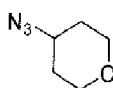
- 25 A una solución de 3-(4-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (127 mg, 0,237 mmol) en DCM (1,2 ml) se le añadió TFA (0,638 ml, 8,28 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 a 3:1 a 2:1) para proporcionar 5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (78,0 mg, 76 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,00-2,20 (4H, m), 2,26-2,60 (3H, m), 3,11 (1H, s a), 3,24-3,46 (3H, m), 3,68 (1H, s a), 3,91 (1H, s a), 5,02 (1H, s a), 5,39 y 5,64 (1H, s a + s a), 5,84 y 6,30 (1H, s a + s a), 6,75 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,06 (1H, s a), 7,56 (1H, s), 8,31 (1H, s a), 8,46 (1H, s).

35 **Ejemplo 48: Preparación del compuesto químico 36: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina**



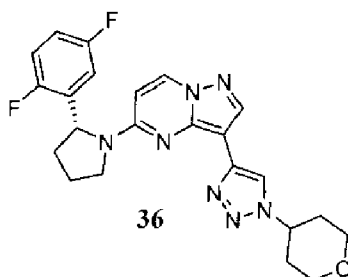
Etapas A: metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

- 5 A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (500 mg, 4,90 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TEA (0,882 ml, 6,36 mmol) seguido de MsCl (0,458 ml, 5,87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, HCl ac. 2 N, NaHCO₃ ac. saturado y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (882 mg, 100 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la reacción siguiente
- 10 sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,84-1,92 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,52-3,58 (2H, m), 3,92-3,97 (2H, m), 4,87-4,93 (1H, m).

Etapas B: 4-azidotetrahidro-2H-pirano

- 15 A una solución de metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (0,882 g, 4,89 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió azida sódica (954 mg, 14,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 3:1) para proporcionar 4-azidotetrahidro-2H-pirano (110 mg, 17 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,60-1,70 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,92-3,97 (2H, m).
- 20

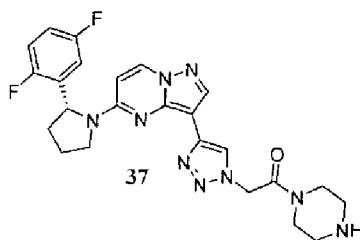
- 25 **Etapas C: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina**



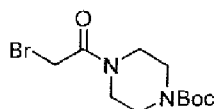
- 30 A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etilpirazolo[1,5-a]pirimidina (96,0 mg, 0,296 mmol) y 4-azidotetrahidro-2H-pirano (41,0 mg, 0,326 mmol) en tBuOH (1,5 ml) se le añadieron polvo de cobre (15,0 mg, 0,237 mmol) seguido de agua (1,0 ml) y solución ac. 1 M de sulfato de cobre (0,059 ml, 0,059 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min, se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. Después de la adición de NH₄OH conc. (2,0 ml) seguido de agua (2,0 ml), la mezcla se agitó vigorosamente durante
- 35 30 min y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (84,0 mg, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 2,04-2,30 (7H, m), 2,49 (1H, s a), 3,61 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,92 (1H, s a), 4,18 (2H, t, J = 11,6 Hz), 4,73 (1H, s a), 5,19 y 5,66 (1H, s a + s a), 5,88 y 6,31 (1H, s a + s a), 6,73-6,78 (1H, m), 6,91 (1H, s a), 7,01-7,16 (1H, m), 7,52 (1H, s), 8,32 (1H, s a), 8,47 (1H, s). EM: 452,2 [MH⁺].
- 40

Ejemplo 49: Preparación del compuesto químico 37: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona

45



Etapa A: 4-(2-bromoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

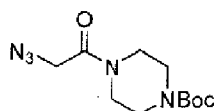


5

A una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,7 mmol) en NaHCO_3 ac. al 5 % en peso (36 ml) y DCM (36 ml) se le añadió bromuro de 2-bromoacetilo (1,40 ml, 16,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la separación de fase, la capa orgánica se lavó con agua, HCl ac. 2 N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se purificó por recristalización en EtOAc y hexanos para proporcionar 4-(2-azidoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,92 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 3,42-3,44 (2H, m), 3,46-3,54 (4H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 3,86 (2H, s).

10

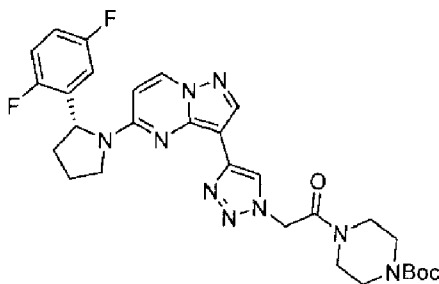
15 Etapa B: 4-(2-azidoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Una suspensión de 4-(2-azidoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,92 g, 9,51 mmol) y azida sódica (1,54 g, 23,7 mmol) en CH_3CN (47 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en EtOAc y hexanos para proporcionar 4-(2-azidoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,28 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 3,33-3,38 (2H, m), 3,42-3,50 (4H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,95 (2H, s).

25

Etapa C: (R)-4-(2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

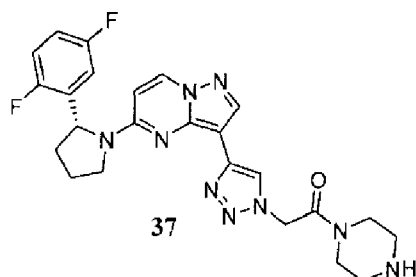


30

A una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-etinilpirazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 13, 100 mg, 0,308 mmol) y 4-(2-azidoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (91,0 mg, 0,339 mmol) en tBuOH (1,5 ml) se le añadió polvo de cobre (16,0 mg, 0,247 mmol) seguido de agua (0,70 ml) y solución ac. 1 M de sulfato de cobre (0,0620 ml, 0,0620 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 90 min, se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. Después de la adición de NH_4OH conc. (2,0 ml) seguido de agua (2,0 ml), la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (108 mg, 59 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,00-2,25 (3H, m), 2,42-2,58 (1H, m), 3,34 (4H, s a), 3,59 (2H, s a), 3,65 (2H, s a), 3,92 (1H, s a), 5,20 y 5,52 (1H, s a + s a), 5,28-5,32 (2H, m), 5,85 y 6,27 (1H, s a + s a), 6,78 (1H, s a), 6,90 (1H, s a), 7,04-7,10 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,47 (1H, s).

40

Etapla D: (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona



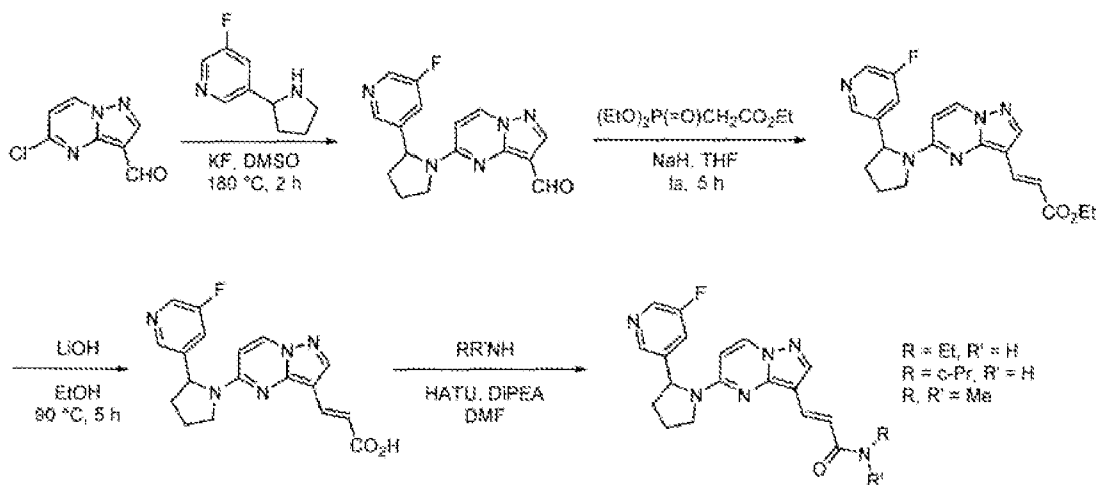
5

A una solución de 4-(2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (108 mg, 0,182 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (0,500 ml, 6,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 a 3:1 a 2:1) para proporcionar (R)-2-(4-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(piperazin-1-il)etanona (78,0 mg, 87 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 2,00-2,25 (3H, m), 2,50 (1H, s a), 2,85 (4H, s a), 3,57 (2H, s a), 3,64 (2H, s a), 3,90 (1H, s a), 5,26 y 5,52 (1H, s a + s a), 5,26-5,30 (2H, m), 5,85 y 6,26 (1H, s a + s a), 6,77 (1H, s a), 6,88 (1H, s a), 7,00-7,12 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,24 (1H, s a), 8,46 (1H, s). EM: 494,2 [MH⁺].

10

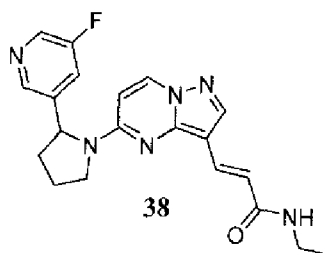
15

Ejemplo 50: Preparación del compuesto químico 38



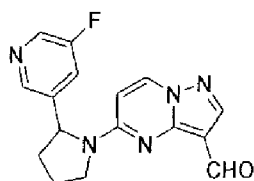
20

Compuesto químico 38: (E)-N-etil-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida



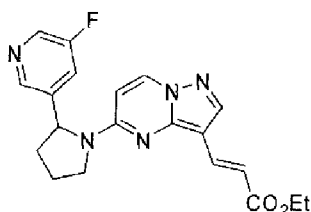
25

Etapla A: 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído



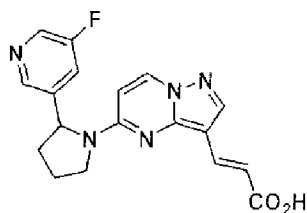
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (500 mg, 2,75 mmol), 3-fluoro-5-(pirrolidin-2-il)piridina (Intermedio 1, 490 mg, 2,95 mmol) y KF (800 mg, 13,8 mmol) en DMSO (9,2 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (779 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,20 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,62-3,88 (1H, m), 3,98-4,15 (1H, m), 5,30-5,45 (1H, m), 6,22 (0,3H, m), 6,72 (0,7 H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,60-7,75 (1H, m), 8,18-8,36 (1H, m), 8,38-8,56 (2H, m), 8,65 (0,3H, m), 8,80 (0,7 H, d, *J* = 6,0 Hz), 9,60 y 9,94 (1H, s+s).

Etapas B: 3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato de (E)-etilo



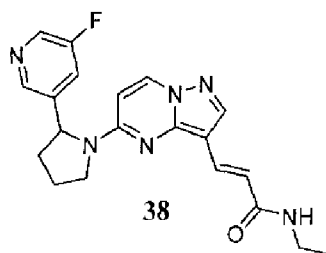
A una suspensión de NaH (55 % en peso, 328 mg, 7,51 mmol) en THF seco (8,0 ml) se le añadió una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (841 mg, 3,75 mmol) en THF seco a 0 °C. La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 30 min. Después de la adición de una solución de 5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (0,779 g, 2,50 mmol) en THF seco, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar 3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato de (E)-etilo (511 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,20-1,32 (4H, m), 1,85-2,13 (3H, m), 3,60-3,90 (1H, m), 3,96-4,22 (3H, m), 5,28-5,42 (1H, m), 6,05-6,32 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,40-7,77 (2H, m), 8,09-8,12 (1H, m), 8,15-8,80 (3H, m).

Etapas C: ácido (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico



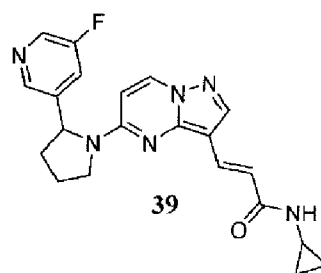
A una solución de 3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato de (E)-etilo (511 mg, 1,340 mmol) en EtOH (5,0 ml) y agua (1,7 ml) se le añadió LiOH (96,0 mg, 4,02 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N hasta pH 5-6 y después se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (373 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,92-2,13 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 3,93-4,12 (1H, m), 5,28-5,42 (1H, m), 6,05-6,32 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,40-7,77 (2H, m), 8,09-8,29 (1H, m), 8,32-8,80 (3H, m), 11,73 (1H, s a).

Etapas D: (E)-N-etil-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida



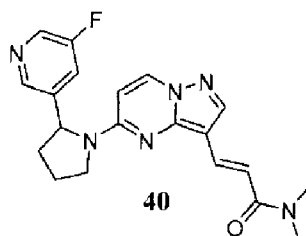
5 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilico (50,0 mg, 0,142 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron etilamina (2,0 M en THF, 0,142 ml, 0,283 mmol), DIPEA (0,0740 ml, 0,425 mmol) y HATU (81,0 mg, 0,212 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-N-etil-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilamida (48,0 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,10 (3H, t, *J* = 6,6 Hz), 1,92-2,20 (3H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,28-5,58 (1H, m), 6,05-6,42 (1H, m), 6,54-6,80 (1H, m), 7,18-8,10 (4H, m), 8,32-8,75 (3H, m). EM: 381,1 [MH⁺].

15 **Ejemplo 51: Preparación del compuesto químico 39: (E)-N-ciclopropil-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilamida**



20 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilico (50,0 mg, 0,142 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron ciclopropanamina (0,0200 ml, 0,283 mmol), DIPEA (0,0740 ml, 0,425 mmol) y HATU (81,0 mg, 0,212 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-N-ciclopropil-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilamida (21,0 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 0,40-0,60 (2H, m), 0,61-0,75 (2H, m), 1,86-2,17 (3H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 3,60-3,92 (1H, m), 4,00-4,15 (1H, m), 5,25-5,52 (1H, m), 6,05-6,38 (1H, m), 6,54-6,70 (1H, m), 7,28-8,12 (4H, m), 8,32-8,75 (3H, m). EM: 393,1 [MH⁺].

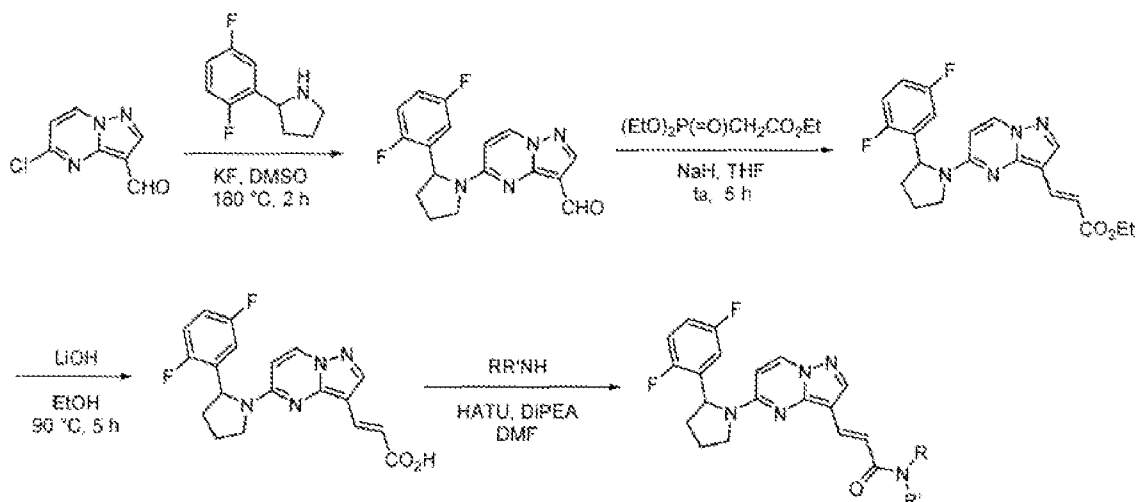
30 **Ejemplo 52: Preparación del compuesto químico 40: (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)-N,N-dimetilacril-amida**



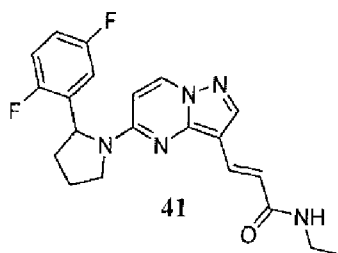
35 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)acrilico (50,0 mg, 0,142 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadieron clorhidrato de dimetilamina (23,0 mg, 0,283 mmol), DIPEA (0,0740 ml, 0,425 mmol) y HATU (81,0 mg, 0,212 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-3-(5-(2-(5-fluoropiridin-3-yl)pirrolidin-1-yl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-yl)-N,N-dimetilacril-amida (39,0 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de

¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,80-3,00 (6H, m), 3,54-3,88 (1H, m), 3,92-4,15 (1H, m), 5,25-5,50 (1H, m), 6,05-6,12 (0,3H, m), 6,48-6,70 (0,7H, m), 6,73-7,70 (3H, m), 8,00-8,70 (4H, m). EM: 381,1 [MH⁺].

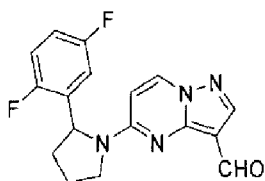
5 **Ejemplo 53: Preparación del compuesto químico 41**



10 **Compuesto químico 41:** (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-etilacrilamida

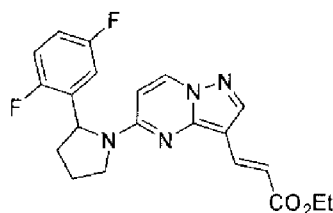


15 **EtapA: 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído**



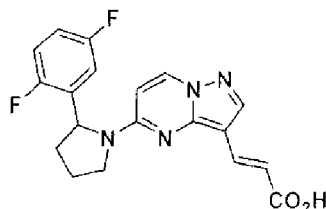
20 Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (300 mg, 1,65 mmol), 2-(2,5-difluoropheil)pirrolidina (Intermedio 2, 324 mg, 1,77 mmol) y KF (480 mg, 8,26 mmol) en DMSO (5,5 ml) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (540 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 y 10,11 (1H, s+s).

25 **EtapA: (E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato**



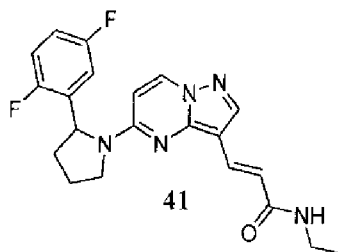
A una suspensión de NaH (55 % en peso, 349 mg, 8,00 mmol) en THF seco (8,9 ml) se le añadió una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (896 mg, 4,00 mmol) en THF seco a 0 °C. La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 30 min. Después de la adición de una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (875 mg, 2,67 mmol) en THF seco, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y después se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar (E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato (609 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,95-2,20 (3H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 4,20-4,43 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,70 (0,4H, m), 5,84-5,96 (0,4H, m), 6,25-6,46 (0,6H, m), 6,65-6,78 (2H, m), 6,82-7,00 (1H, m), 7,10-4,15 (1H, m), 7,50-7,85 (1H, m), 7,80-8,05 (1H, m), 8,12-8,35 (1H, m).

Etapa C: ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico

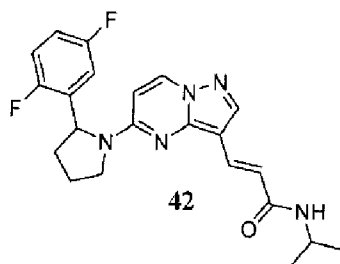


A una solución de (E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato (345 mg, 0,866 mmol) en EtOH (3,3 ml) y agua (1,1 ml) se le añadió LiOH (62,0 mg, 2,60 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó mediante HCl ac. 2 N hasta pH 5~6. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (297 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,14 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,35-3,88 (1H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,28-5,53 (1H, m), 6,00-3,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,01-7,70 (3H, m), 8,05-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m), 11,95 (1H, s).

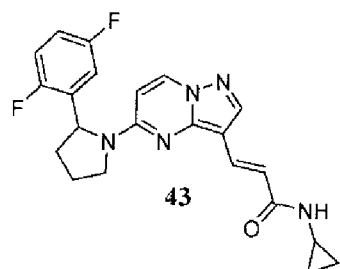
Etapa D: (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-etilacrilamida



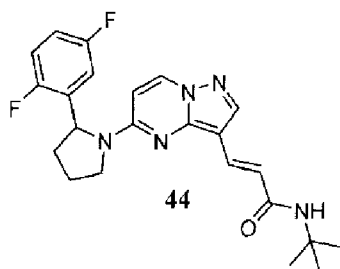
A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (75,0 mg, 0,203 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadieron 2 gotas de DMF seguido de cloruro de oxalilo (0,0355 ml, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto de cloruro de acilo correspondiente. El compuesto de cloruro de acilo en bruto residual se disolvió en DCM (2,0 ml), y después se le añadió clorhidrato de etilamina (18,2 mg, 0,405 mmol) al mismo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se inactivó con HCl ac. 1 N. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:10 a EtOAc únicamente) para proporcionar (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-etilacrilamida (13,0 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,15-1,32 (6H, m), 1,98-2,32 (3H, m), 2,42-2,60 (1H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,61-4,05 (2H, m), 5,38-5,50 (1H, m), 6,23-6,60 (1H, m), 6,70-6,78 (1H, m), 6,86-7,13 (2H, m), 7,80-9,00 (1H, m), 8,10-8,36 (1H, m). EM: 398,1 [MH⁺].

Ejemplo 54: Preparación del compuesto químico 42: (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropilacrilamida

5 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (55,0 mg, 0,149 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió HATU (73,4 mg, 0,193 mmol), DIPEA (78,0 µl, 0,446 mmol) e isopropilamina (9,66 mg, 0,163 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:10 a EtOAc únicamente) para proporcionar (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropilacrilamida (30,0 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,13-1,32 (6H, m), 2,00-2,29 (3H, m), 2,42-2,60 (1H, m), 3,60-4,00 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 5,62-5,95 (1H, m), 6,20-6,60 (2H, m), 6,70-6,77 (1H, m), 6,82-6,98 (1H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,82-7,99 (1H, m), 8,10-8,40 (1H, m). EM: 412,1 [MH⁺].

Ejemplo 55: Preparación del compuesto químico 43: (E)-N-ciclopropil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida

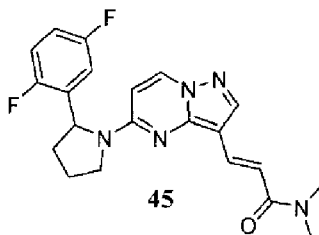
20 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (50,0 mg, 0,135 mmol) en DMF (1,4 ml) se le añadieron HATU (66,7 mg, 0,176 mmol), DIPEA (70,7 µl, 0,405 mmol) y ciclopropilamina (10,5 µl, 0,149 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 10:1 a EtOAc únicamente) para proporcionar (E)-N-ciclopropil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida (30,0 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 0,50-0,65 (2H, m), 0,78-0,92 (2H, m), 1,92-2,30 (4H, m), 2,39-2,59 (1H, m), 2,82-2,85 (1H, m), 3,58-3,80 (1H, m), 3,86-4,12 (1H, m), 5,50-5,70 (2H, m), 6,23-6,48 (1H, m), 6,69-6,78 (1H, m), 6,82-7,08 (2H, m), 7,45-7,62 (1H, m), 7,82-8,00 (1H, m), 8,12-8,40 (1H, m). EM: 410,1 [MH⁺].

Ejemplo 56: Preparación del compuesto químico 44: (E)-N-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida

35 A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (50,0 mg, 0,135 mmol) en DMF (0,90 ml) se le añadió terc-butilamina (20,0 mg, 0,270 mmol), DIPEA (0,0710 ml, 0,405 mmol) y HATU (77,0 mg, 0,203 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

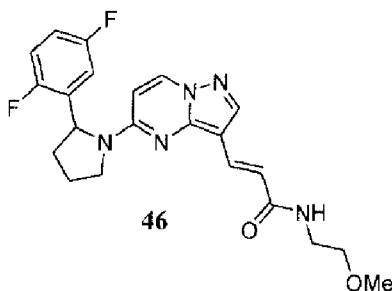
durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-N-terc-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilamida (38,0 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,31 (9H, s), 1,80-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,58-3,90 (1H, m), 3,95-4,12 (1H, m), 5,25-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,97-6,10 (0,4H, m), 6,30-6,54 (0,6H, m), 6,52-6,68 (1H, m), 6,70-7,00 (1H, m), 7,01-7,52 (4H, m), 7,95-8,10 (1H, m), 8,43-8,72 (1H, m). EM: 426,2 [MH⁺].

Ejemplo 57: Preparación del compuesto químico 45: (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetilacrilamida



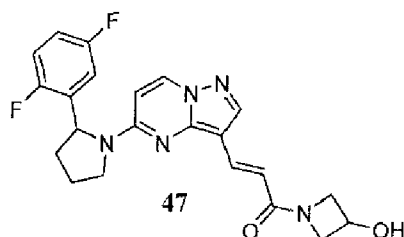
A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (55,0 mg, 0,149 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (73,4 mg, 0,193 mmol), DIPEA (78,0 µl, 0,446 mmol) y clorhidrato de dimetil amina (7,36 mg, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:10 a EtOAc únicamente) para proporcionar (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N,N-dimetilacrilamida (38,0 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,98-2,15 (3H, m), 2,35-2,60 (1H, m), 2,82-3,30 (6H, m), 3,50-3,78 (1H, m), 3,80-4,15 (2H, m), 5,64-6,01 (1H, m), 6,18-6,44 (1H, m), 6,60-6,78 (1H, m), 6,83-7,13 (2H, m), 7,55-7,86 (1H, m), 7,90-8,05 (1H, m), 8,10-8,43 (1H, m). EM: 398,1 [MH⁺].

Ejemplo 58: Preparación del compuesto químico 46: (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-metoxietil)-acrilamida



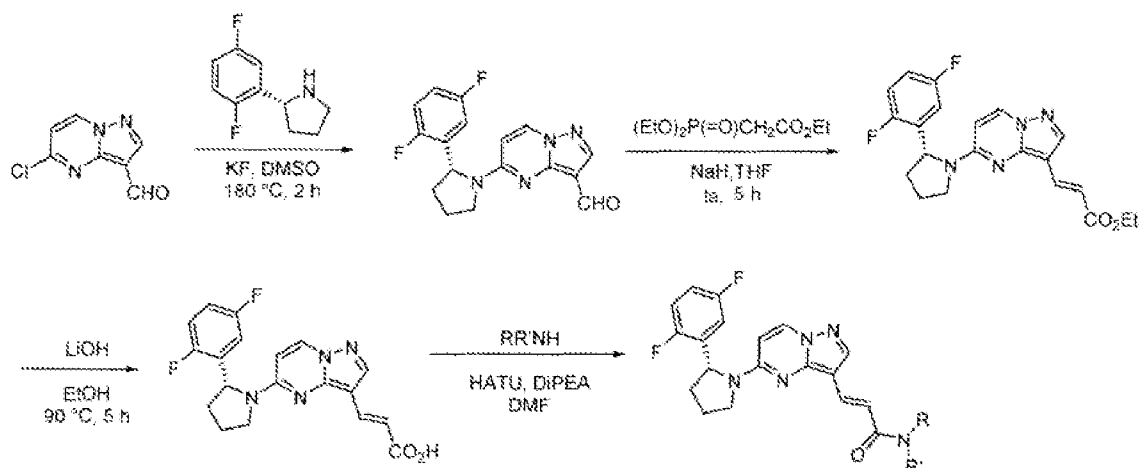
A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (60,0 mg, 0,162 mmol) en DMF (1,1 ml) se le añadió 2-metoxietanamina (37,0 mg, 0,486 mmol), DIPEA (0,0850 ml, 0,486 mmol) y HATU (185 mg, 0,486 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con agua. Después de agitarse durante 30 min más, un sólido de color blanco precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-metoxietil)-acrilamida (43,4 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,20-3,30 (3H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,46-3,88 (2H, m), 3,90-4,15 (1H, m), 5,20-5,60 (1H, m), 5,88-6,38 (1H, m), 6,40-6,80 (1H, m), 6,81-7,55 (4H, m), 7,90-8,15 (2H, m), 8,40-8,80 (1H, m). * No se observó un protón procedente de NH. EM: 428,2 [MH⁺].

Ejemplo 59: Preparación del compuesto químico 47: (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

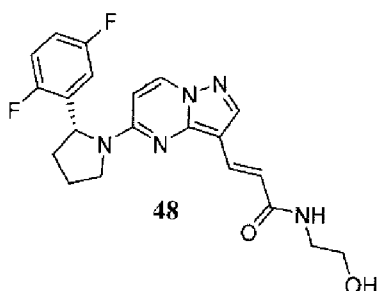


A una solución de ácido (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (50,0 mg, 0,135 mmol) en DMF (0,90 ml) se le añadieron clorhidrato de azetidin-3-ol (44,0 mg, 0,405 mmol), DIPEA (0,141 ml, 0,810 mmol) y HATU (0,103 g, 0,270 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (21,0 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,10 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,56-3,90 (2H, m), 3,92-4,19 (3H, m), 4,20-4,58 (2H, m), 5,30-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,74 (1H, d, *J* = 5,6 Hz), 5,97-6,10 (0,4H, m), 6,28-6,40 (0,6H, m), 6,52-7,70 (2H, m), 7,05-7,52 (3H, m), 8,09-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m). EM: 426,2 [MH⁺].

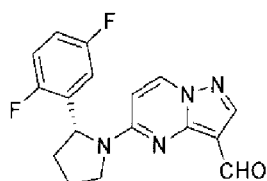
Ejemplo 60: Preparación del compuesto químico 48



Compuesto químico 48: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acrilamida

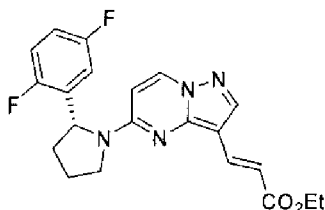


Etapa A: (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído



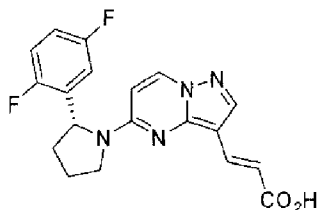
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (Intermedio **10**, 4,70 g, 25,9 mmol), (R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (Intermedio **5**, 5,07 g, 27,7 mmol) y KF (7,52 g, 129 mmol) en DMSO (86 ml) se agitó a 180 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (8,50 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,90-2,28 (3H, m), 2,38-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,72 (0,4H, m), 5,84-6,02 (0,6H, m), 6,35-6,46 (0,4H, m), 6,68-6,78 (1H, m), 6,82-7,20 (2H, m), 8,10-8,36 (2H, m), 9,77 y 10,11 (1H, s+s).

Etapla B: (R,E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato



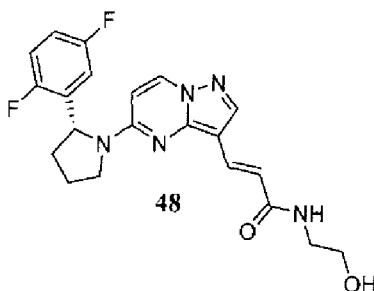
A una suspensión de NaH (55 % en peso, 3,30 g, 76 mmol) en THF seco (80 ml) se le añadió una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (8,47 g, 37,8 mmol) en THF seco a 0 °C. La mezcla se agitó temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de una solución de (R)-5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbaldehído (8,27 g, 25,2 mmol) en THF seco (40 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1) para proporcionar (R,E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato (6,00 g, 60 %) en forma de un sólido de color rojizo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,95-2,20 (3H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,60-4,18 (2H, m), 4,20-4,43 (2H, m), 5,14-5,28 (0,6H, m), 5,54-5,70 (0,4H, m), 5,84-5,96 (0,4H, m), 6,25-6,46 (0,6H, m), 6,65-6,78 (2H, m), 6,82-7,00 (1H, m), 7,10-4,15 (1H, m), 7,50-7,85 (1H, m), 7,80-8,05 (1H, m), 8,12-8,35 (1H, m).

Etapla C: ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico



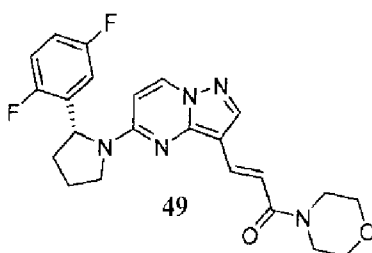
A una solución de (R,E)-etil-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilato (6,00 g, 15,1 mmol) en EtOH (56 ml) y agua (19 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (1,90 g, 45,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del EtOH, el residuo se acidificó con HCl ac. 2 N y se diluyó con EtOAc. Un sólido de color amarillo precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc, se secó al vacío para proporcionar ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (5,58 g, > 99 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-d₆, Varian, 400 MHz): δ 1,80-2,14 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,35-3,88 (1H, m), 3,98-4,18 (1H, m), 5,28-5,53 (1H, m), 6,00-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,01-7,70 (3H, m), 8,05-8,20 (1H, m), 8,50-8,78 (1H, m), 11,95 (1H, s). EM: 371,03 [MH⁺].

Etapla D: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acrilamida



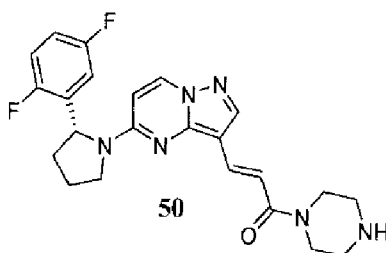
A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (400 mg, 1,080 mmol) en DMF (2,1 ml) se le añadieron HATU (616 mg, 1,62 mmol) y DIPEA (0,472 ml, 2,70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la adición de 2-aminoetanol (66,0 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua dos veces y NaOH ac. 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acrilamida (279 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,82-2,12 (3H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,20-3,30 (3H, m), 3,33-3,52 (2H, m), 3,56-3,92 (2H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 5,23-5,62 (1H, m), 5,92-6,43 (1H, m), 6,53-6,83 (1H, m), 6,90-7,55 (4H, m), 7,90-8,20 (1H, m), 8,50-8,80 (1H, m). EM: 414,1 [MH⁺].

Ejemplo 61: Preparación del compuesto químico 49: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-morfolinoprop-2-en-1-ona

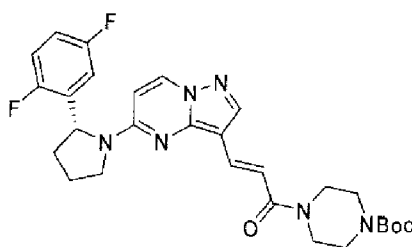


A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (3,00 g, 8,10 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió HATU (4,62 g, 12,1 mmol) y DIPEA (3,54 ml, 20,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de morfolina (1,05 ml, 12,1 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua dos veces, NaOH ac. 1 N y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a EtOAc:MeOH = 10:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-morfolinoprop-2-en-1-ona (2,13 g, 60 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,40 (5H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 3,40-3,70 (6H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 5,24-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,95-6,18 (0,4H, m), 6,58-6,70 (0,6H, m), 6,71-6,85 (1H, m), 6,86-7,50 (5H, m), 8,05-8,30 (1H, m), 8,50-8,83 (1H, m). EM: 440,2 [MH⁺].

Ejemplo 62: Preparación del compuesto químico 50: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



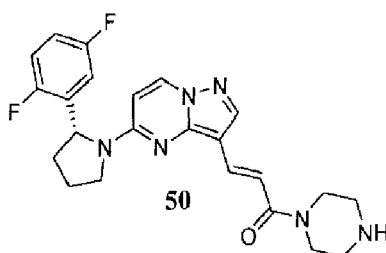
Etapas A: 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilil)-piperazin-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo



A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrílico (400 mg, 1,08 mmol) en DMF (2,2 ml) se le añadieron HATU (616 mg, 1,62 mmol) y DIPEA (0,472 ml, 2,70 mmol) a temperatura

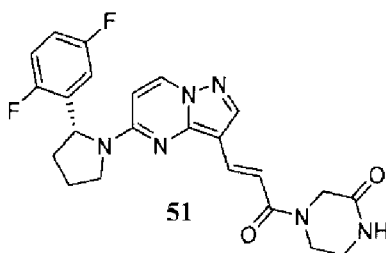
ambiente. La mezcla se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (201 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, al tiempo que se formaba un sólido de color amarillo. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua dos veces y NaOH ac. 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 a DCM:EtOAc = 1:10) para proporcionar 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrililoil)-piperazin-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (413 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,48 (9H, s), 1,95-2,09 (3H, m), 2,43-2,78 (1H, m), 3,20-4,00 (10H, m), 5,17 y 5,75 (1H, s+s), 5,85 y 6,34 (1H, s+s), 6,67 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50-8,32 (3H, m).

Etapla B: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



A una solución de 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrililoil)-piperazin-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (413 mg, 0,767 mmol) en DCM (3,8 ml) se le añadió TFA (2,00 ml, 26,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se basificó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 10:1 a 5:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (220 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,86-2,40 (3H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,64-2,80 (3H, m), 3,40-3,82 (7H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 5,24-5,40 (0,4H, m), 5,50-5,62 (0,6H, m), 5,95-6,18 (0,4H, m), 6,58-6,70 (0,6H, m), 6,71-6,85 (1H, m), 6,86-7,00 (1H, m), 7,05-7,50 (3H, m), 8,05-8,25 (1H, m), 8,46-8,80 (1H, m). EM: 439,2 [MH⁺].

Ejemplo 63: Preparación del compuesto químico 51: (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrililoil)piperazin-2-ona



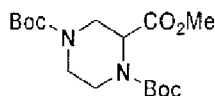
A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilílico (50,0 mg, 0,162 mmol) en DMF (0,68 ml) se le añadieron HATU (62,0 mg, 0,162 mmol) y DIPEA (0,0570 ml, 0,324 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de piperazin-2-ona (16,0 mg, 0,162 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, al tiempo que se formaba un sólido de color amarillo. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua dos veces y NaOH ac. 1 N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex:EtOAc = 1:1 a DCM:EtOAc = 1:10) para proporcionar (R,E)-4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrililoil)piperazin-2-ona (52,0 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EM: 453,1 [MH⁺].

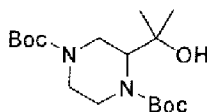
Ejemplo 64: Preparación del compuesto químico 52: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C(=O)O

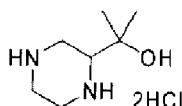
Etapa B: piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-di-terc-butilo de 2-metilo



Etapa C: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo



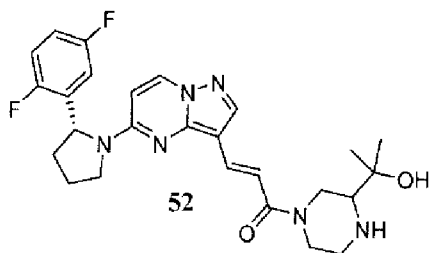
Etapa D: 2-(piperazin-2-il)propan-2-ol 2HCl



99

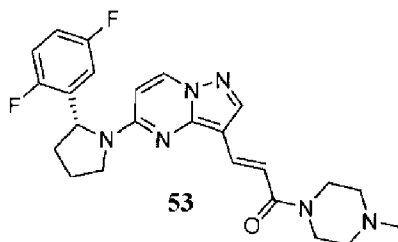
(23 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 8,96 ml, 35,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, al tiempo que se precipitaba un sólido. Después de concentrar al vacío, el sólido residual se secó al vacío para proporcionar 2-(piperazin-2-il)propan-2-ol 2HCl (1,17 g, 75 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,19 (3H, s), 1,25 (3H, s), 2,97 (1H, t, *J* = 13,6 Hz), 3,20-3,34 (3H, m), 3,34-3,48 (2H, m), 3,53-3,56 (2H, m), 9,14 (1H, s a), 9,60 (1H, s a), 9,89 (2H, s a).

Etapla E: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



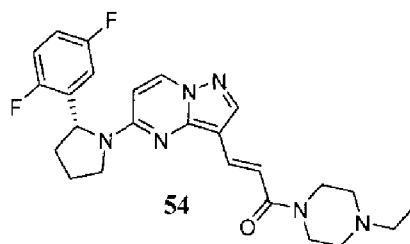
A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (67,0 mg, 0,181 mmol) en DMF (1,2 ml) se le añadió HATU (89,0 mg, 0,235 mmol) y DIPEA (0,142 ml, 0,814 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Después de la adición de 2-(piperazin-2-il)propan-2-ol 2HCl (47,0 mg, 0,217 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (64,0 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: 468,1 [MH⁺]

Ejemplo 65: Preparación del compuesto químico 53: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



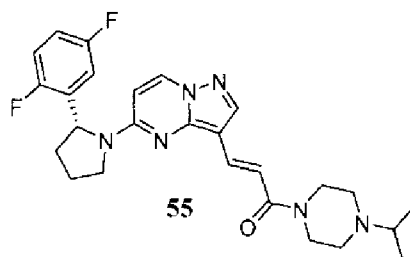
Una mezcla de (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (50,0 mg, 0,114 mmol) y formaldehído (solución de agua al 37 %, 0,011 ml, 0,148 mmol) en MeOH (1,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de cianoborohidruro de sodio (10,7 mg, 0,171 mmol) en una única porción, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se inactivó con NaOH ac. 2 N (1,42 ml, 2,85 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (44,0 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,65-1,85 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,40-2,52 (5H, m), 3,40-4,20 (6H, m), 5,20 (0,5H, s), 5,70-5,92 (1H, m), 6,38 (0,5H, s), 6,69 (1H, s), 6,82-7,16 (2H, m), 7,60-7,82 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,10-8,40 (1H, m). EM: 453,1 [MH⁺].

Ejemplo 66: Preparación del compuesto químico 54: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-etilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



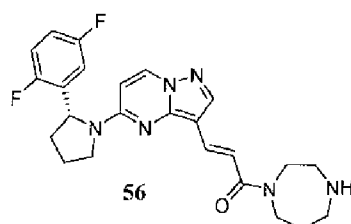
Una mezcla de (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0,228 mmol) y acetaldehído (129 μ l, 0,228 mmol) en MeOH (1,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de triacetoxihidrobórato de sodio (73,0 mg, 0,342 mmol) seguido de ácido acético (261 μ l, 4,56 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se inactivó con NaOH ac. 2 N (1,42 ml, 2,85 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1 a 15:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-etilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (69,5 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, Varian, 400 MHz): δ 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,83-2,00 (2H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,30-2,48 (6H, m), 3,40-3,70 (4H, m), 4,03 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,35 y 5,59 (1H, s+s), 6,01 y 6,64 (1H, s+s), 6,76-6,79 (1H, m), 7,05-7,21 (1H, m), 7,23-7,48 (2H, m), 8,13-8,23 (1H, m), 8,54 y 8,74 (1H, s+s). EM: 467,1 [MH^+].

Ejemplo 67: Preparación del compuesto químico 55: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

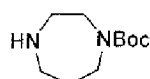


Una mezcla de (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (50,0 mg, 0,114 mmol) y acetona (0,025 ml, 0,342 mmol) en MeOH (1,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de cianoborohidruro de sodio (10,7 mg, 0,171 mmol) en una única porción, la mezcla de reacción se agitó durante 30 horas y se inactivó con NaOH ac. 2 N (1,4 ml, 2,85 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (DCM:MeOH = 20:1 a 10:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-isopropilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (46,3 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 1,08 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,95-2,36 (4H, m), 2,40-2,50 (5H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 3,40-4,20 (6H, m), 5,18 (0,5H, s), 5,65-5,92 (1H, m), 6,34 (0,5H, s), 6,69 (1H, s), 6,82-7,20 (2H, m), 7,60-7,82 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,10-8,40 (1H, m). EM: 481,1 [MH^+].

Ejemplo 68: Preparación del compuesto químico 56: (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-il)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)prop-2-en-1-ona

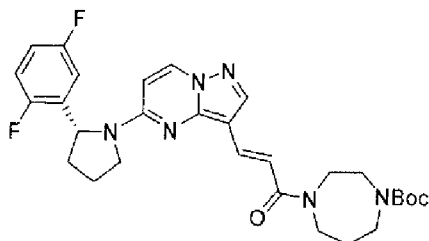


EtapA: 1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo



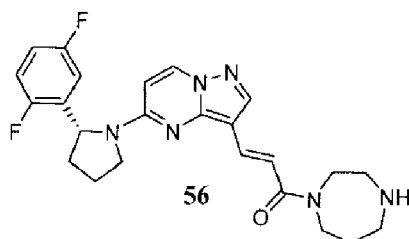
A una solución de 1,4-diazepano (1,00 g, 9,98 mmol) en DCM (22 ml) se le añadió una solución de (*t*-Boc)₂O (1,08 g, 4,99 mmol) en DCM (11 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et₂O y se extrajo con solución de ácido cítrico ac. al 10 %. La capa acuosa se basificó con K₂CO₃ sólido hasta pH 11 y después se extrajo con EtOAc dos veces.

- 5 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (795 mg, 88 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,47 (9H, s), 1,59 (1H, s), 1,74-1,80 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,39-3,51 (4H, m).
- 10 **Etapla B: 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acriloil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo**



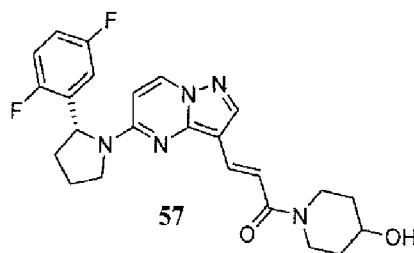
- 15 A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (100 mg, 0,270 mmol) en DMF (1,8 ml) se le añadieron HATU (154 mg, 0,405 mmol), DIPEA (118 μl, 0,675 mmol) y 1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (65,0 mg, 0,324 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (Hex: EtOAc = 1:4 a 1:5) para proporcionar 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acriloil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (137 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, Varian, 400 MHz): δ 1,12-1,43 (9H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 1,81-2,00 (3H, m), 2,32-2,50 (1H, m), 2,19-3,30 (3H, m), 3,38-3,88 (7H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 5,32 y 5,95 (1H, s+s), 6,11 y 3,64 (1H, s+s), 6,67 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50-8,32 (3H, m).

- 25 **Etapla C: (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-il)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)prop-2-en-1-ona**



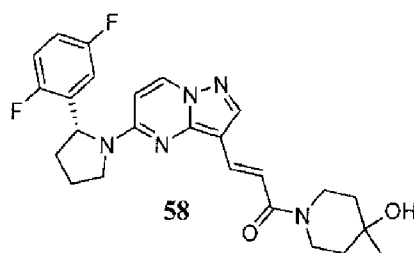
- 30 A una solución de 4-(3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acriloil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de (R,E)-terc-butilo (137 mg, 0,283 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió TFA (382 μl, 4,96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado y se lavó con EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas (solo DCM) se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (R,E)-1-(1,4-diazepan-1-il)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)prop-2-en-1-ona (48,1 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM: 453,1 [MH⁺].

- 40 **Ejemplo 69: Preparación del compuesto químico 57; (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

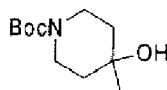


A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (100 mg, 0,270 mmol) en DMF (1,35 ml) se le añadió HATU (0,133 g, 0,351 mmol) y DIPEA (0,118 ml, 0,675 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Después de la adición de piperidin-4-ol (0,0330 g, 0,324 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y NaHCO₃ ac. saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH 20:1 a 10:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (120 mg, 98 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM: 454,1 [MH⁺]

Ejemplo 70: Preparación del compuesto químico 58: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

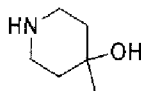


Etapas A: 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



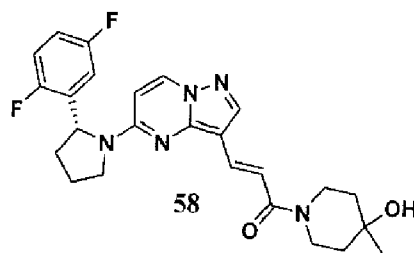
A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,02 mmol) en THF seco (25 ml) se le añadió cloruro de metilmagnesio (2,17 ml, 6,52 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C con agitación durante 2 horas y se inactivó con NH₄Cl ac. saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,08 g, > 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación. RMN de ¹H (CDCl₃, Varian, 400 MHz): δ 1,27 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,50-1,58 (4H, m), 3,20-3,27 (2H, m), 3,64-3,76 (2H, m).

Etapas B: 4-metilpiperidin-4-ol



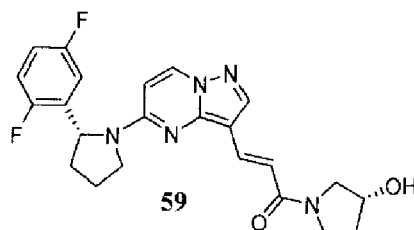
A una solución de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,08 g, 5,02 mmol) en DCM se le añadió TFA (1,93 ml, 25,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de basificarse con NaHCO₃ ac. saturado, la capa acuosa separada se concentró al vacío (el compuesto se disolvió en la capa acuosa). El residuo se diluyó con MeOH y después se filtró a través de un lecho corto de SiO₂ mientras se lavaba con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-metilpiperidin-4-ol (235 mg, 40 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó para la reacción siguiente sin más purificación.

Etapas C: (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona



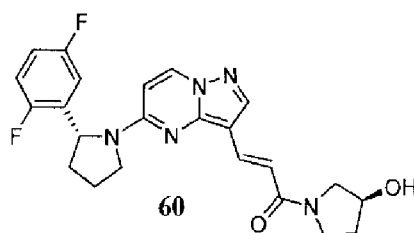
A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (100 mg, 0,270 mmol) en DMF (1,35 ml) se le añadió HATU (133 mg, 0,351 mmol) y DIPEA (0,165 ml, 0,945 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Después de la adición de 4-metilpiperidin-4-ol en bruto (0,155 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y NaHCO₃ ac. saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc solamente a DCM:MeOH 20:1) para proporcionar (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (126 mg, 100 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM: 468,1 [MH⁺].

Ejemplo 71: Preparación del compuesto químico 59: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



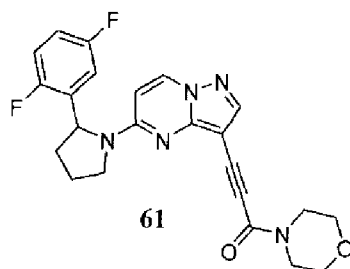
A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (70,0 mg, 0,189 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (108 mg, 0,284 mmol), DIPEA (99,0 µl, 0,567 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (49,0 mg, 0,567 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc:MeOH = 30:1 a 10:1) para proporcionar (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (15,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 440,2 [MH⁺].

Ejemplo 72: Preparación del compuesto químico 60: (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona



A una solución de ácido (R,E)-3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)acrilico (70,0 mg, 0,189 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron HATU (108 mg, 0,284 mmol), DIPEA (99,0 µl, 0,567 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (49,0 mg, 0,567 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄Cl ac. saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (EtOAc:MeOH = 30:1 a 10:1) para proporcionar (E)-3-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (15,0 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM: 440,2 [MH⁺].

Ejemplo 73: Preparación del compuesto químico 61: 3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-morfolinoprop-2-en-1-ona



Una solución de 5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-yodopirazolo[1,5-a]pirimidina (456 mg, 1,070 mmol), 1-morfolinoprop-2-in-1-ona (223 mg, 1,60 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (75,0 mg, 0,107 mmol) y yoduro de cobre (I) (20,0 mg, 0,107 mmol) en TEA (5,0 ml) y THF (5,0 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO_2 (Hex:EtOAc = 1:1 a EtOAc únicamente) para proporcionar 3-(5-(2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-morfolinoprop-2-in-1-ona (45,7 mg, 9,7 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN de ^1H (CDCl_3 , Varian, 400 MHz): δ 2,05-2,20 (3H, m), 2,24-2,60 (1H, m), 3,58-4,20 (10H, m), 5,18 y 5,73 (1H, s+s), 5,88 y 6,36 (1H, s+s), 6,69 (1H, s a), 6,94 (1H, s a), 7,13 (1H, s a), 7,44-7,77 (1H, m), 8,15-8,50 (1H, m). EM: 438,3 [MH^+].

Ejemplo 74: Ensayo de TRK A, B y C quinasa

El kit de ensayo ADP-Glo se adquirió de Promega. Poly (Glu, Tyr), sulfato de magnesio, albúmina de suero bovino (BSA) y dimetilsulfóxido (DMSO) se adquirieron en Sigma-Aldrich. El tampón Tris-HCl se adquirió de BD Gentest. El kit HTRF KinEASE-TK se adquirió de cisbio. TRK A, B y C quinasa se adquirió de Carna bioscience.

El ensayo de quinasa se realizó para los compuestos químicos 1-61 usando dos métodos usando el kit de ensayo luminiscente ADP-Glo (Promega) y el kit de ensayo HTRF KinEASE-TK (cisbio). El kit de ensayo luminiscente ADP-Glo (Promega) mide el ADP formado a partir de una reacción de quinasa. El ADP se convierte en ATP, que entonces se convierte en luz mediante luciferasa de Ultra-Glo. El kit de ensayo HTRF KinEASE-TK (cisbio) mide las actividades tirosina quinasa usando un sustrato y un sistema de detección universal.

Kit de ensayo ADP-Glo (promega)

El ensayo de proteína quinasa se realizó para los compuestos químicos 1-61 en 30 compuestos químicos 1-61 usando un sustrato y un sistema de detección universal. El ADP se convierte en ATP, cuyas concentraciones son 0,4 ng/ul de TrKA, 0,5 ng/ul de TrKB y 3 ng/ul de TrKC, respectivamente), 5 μl de solución madre 1 ug/ul de poly(glu, Tyr), 5 μl de compuestos o tampón de ensayo, 5 μl de ATP (solución madre 125 μM).

El ensayo se inició incubando la mezcla de reacción en una placa de 96 pocillos a 30 °C durante 1 h. Después de la incubación, el ensayo se terminó mediante la adición de placa 25 a 30 °C durante 1 h. Se vertió en ATP, cuyas concentraciones son 0,4 ng/ul de TrKA, 0,5 ng/ul. Después se añadió reactivo de detección 50 e incuKinase, y la placa de 96 pocillos se agitó y después se incubó durante 30 min más a temperatura ambiente. La placa de reacción de 96 pocillos se leyó entonces en un lector de placas Enspire. Los valores de CI_{50} se derivaron a través de un ajuste de curvas usando SigmaPlot.

Kit de ensayo HTRF KinEASE-TK (cisbio)

El ensayo HTRF KinEASE-TK se realizó para los compuestos químicos 1-61 en microplaca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner). El formato de ensayo HTRF KinEASE-TK implica las dos etapas. La primera etapa es la etapa de reacción de quinasa. Esta etapa de reacción de quinasa se realizó a TA (temperatura ambiente) en un volumen final de 10 μl de acuerdo con la siguiente receta de reacción de ensayo: 10 μl de mezcla de quinasa (Quinasa (2 μl) + ATP (2 μl) + Sustrato (2 μl) + Compuesto (4 μl)). Las concentraciones finales de quinasa fueron 0,3 ng/ul de TRKA, 0,1 ng/ul de TRKB, 0,03 ng/ul de TRKC, respectivamente. Las concentraciones finales de ATP fueron 14,7 μM (TRKA), 4,77 μM (TRKB), 25,6 μM (TRKC), respectivamente. La concentración final de sustrato de TK fue 0,3 ng/ul. Las mezclas se expusieron a compuesto de concentración de respuesta a dosis (DRC) de 0 a 100 nM durante 40 min. Durante la etapa de reacción de quinasa, la reacción de quinasa se inició mediante la adición de ATP. La quinasa fosforila el sustrato.

La segunda es la etapa de detección. Se añadieron 10 μl de reactivos de detección (5 μl de Sa-XL 665 en EDTA + 5 μl de anticuerpo anti-TK-Eu en EDTA) a la mezcla de quinasa. Esta etapa se realizó a temperatura ambiente durante 1 h. El reactivo de detección detecta sustratos fosforilados.

Finalmente la placa de reacción de 384 pocillos se leyó en una máquina FlexStation 3. La fluorescencia se midió a 620 nm (Cryptate) y 665 nm (XL665). Se calcula una relación $(655/620) \times 10^4$ para cada pocillo. El valor de CI_{50} se derivó a través de un ajuste de curvas usando el prisma GraphPad. La Tabla 1 a continuación incluye los resultados

de los ensayos.

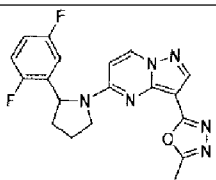
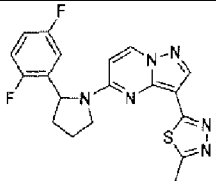
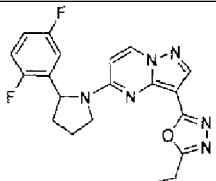
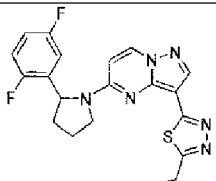
Ejemplo 74: Ensayos de proliferación celular

- 5 Se adquirió doxorrubicina de Sigma Aldrich (D1515). Todos los compuestos se diluyeron en DMSO (Sigma Aldrich, D2650). El reactivo de viabilidad celular AlamarBlue® se adquirió de Thermo Scientific (88952). El ensayo de proliferación celular CellTiter 96® Aqueous One Solution se adquirió de Promega. Las células KM12-luc se obtuvieron de JCRB (National Institute of Health Sciences, Tokio, Japón). Se mantuvieron en medio DMEM (GIB-11965-118) complementado con suero bovino fetal al 10 %, (Gibco, 16000-044) y solución de aminoácidos no esenciales MEM (Thermo Scientific, 11140-050). Las células TF-1 se obtuvieron de ATCC. Se mantuvieron en medio RPMI (GIB-A10491) complementado con suero de feto de ternera al 10 % (Gibco, 16000-044), GM-CSF (Thermo Scientific, 11140-050), y β -NGF (R&D systems). Tripsina/EDTA se adquirió de Gibco (GIB-25300-054, 0,05 %). Las placas de 96 pocillos se adquirieron de Corning Inc.

15 Ensayos de proliferación celular

- El ensayo de proliferación se realizó para los compuestos químicos 1-61 en medios complementados con FBS al 10 %, usando el reactivo de viabilidad celular AlamarBlue® o el kit de ensayo de proliferación celular CellTiter 96® Aqueous One Solution. Las células se cultivaron en una incubadora humidificada a 37 °C con CO₂ al 5 %. Para evaluar la actividad de antiproliferación de los compuestos, las células TF-1 se ajustaron a medios libres de GM-CSF (RPMI, 10 % de FBS y 1 % de penicilina-estreptomicina durante 16 h y se sembraron en placas de 96 pocillos a 30.000 células/pocillo con medio (RPMI, 10 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomicina y β -NGF humano 10 ng/ml). KM12-luc se sembraron a 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Tras la incubación nocturna, se añadieron diluciones en serie de compuestos a pocillos por triplicado, y las células se expusieron durante 72 horas. La concentración final de DMSO se ajustó al 0,5 % en los medios. La cuantificación del crecimiento celular se evaluó usando dos tipos de reactivo. Se añadieron 20 μ l de reactivo AlamarBlue® en una cantidad igual al 10 % del volumen del cultivo a cada pocillo y se incubaron en una incubadora humidificada a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 2 h. De lo contrario, se añadieron 20 μ l de reactivo Cell Titer 96® a cada pocillo y se incubaron en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente. Los datos se representaron y los valores de GI₅₀ se calcularon usando el software GraphPad. La Tabla 1 a continuación incluye los resultados de los ensayos.

TABLA 1

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
1		< 10	< 100	< 100
2		< 10	< 10	< 100
3		< 10	< 10	< 100
4		< 10	< 10	< 100

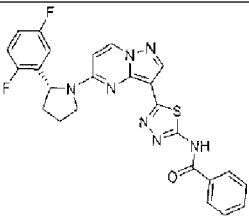
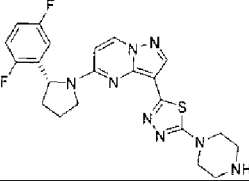
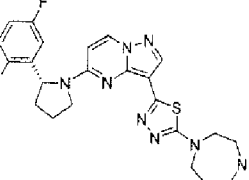
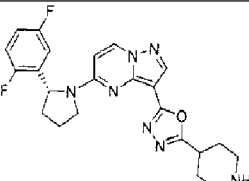
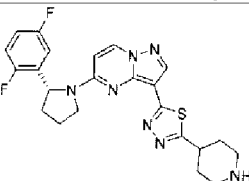
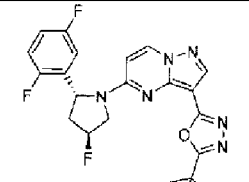
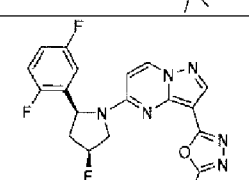
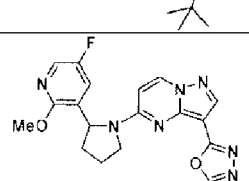
(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
5		< 10	< 10	< 10
6		< 10	< 10	< 10
7		< 10	< 10	< 100
8		< 10	< 10	< 100
9		< 10	< 10	< 10
10		< 10	< 10	< 10
11		< 10	< 100	< 100
12		< 10	< 100	< 100

(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
13		< 10	< 100	< 100
14		< 10	< 100	< 100
15		< 10	< 100	< 100
16		< 10	< 100	< 100
17		< 10	< 10	< 10
18		> 100		
19		< 10		
20		> 100		

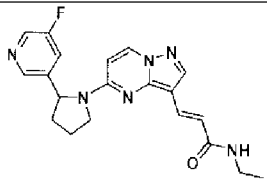
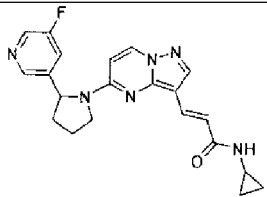
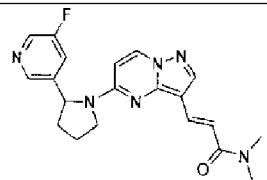
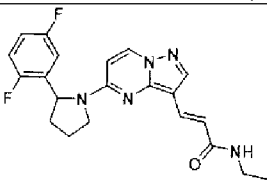
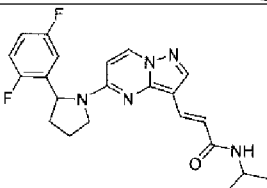
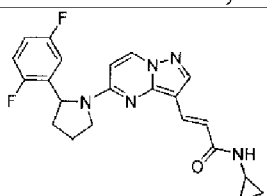
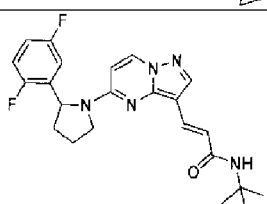
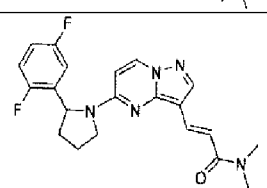
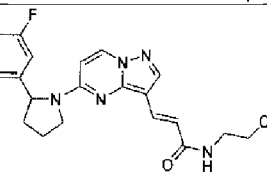
(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
21		> 100		
22		< 10		
23		< 10		
24		< 10		
25		-	-	-
26		< 10	< 10	< 10
27		> 100	> 1000	> 1000
28		< 10	< 10	< 10

(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
29		< 10	< 100	< 100
30		< 10	< 100	< 100
31		< 100	< 1000	< 1000
32		< 10	< 100	< 100
33		< 10		
34		< 10		
35		< 10		
36		-	-	-
37		< 10		

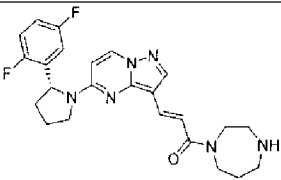
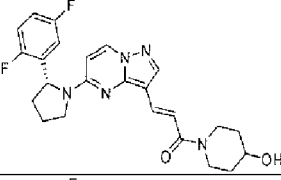
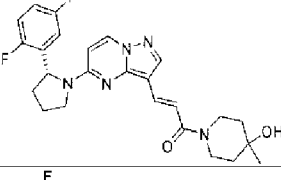
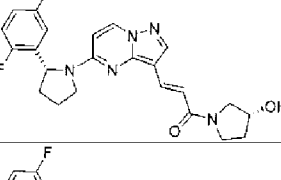
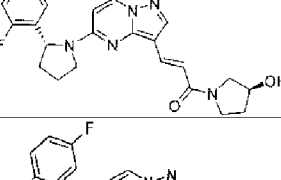
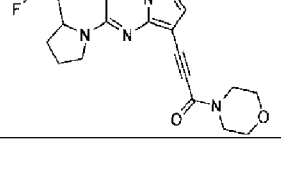
(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
38		< 10	< 1000	< 1000
39		< 10	< 1000	< 1000
40		< 10	< 100	< 1000
41		< 10	< 100	< 100
42		< 10	< 100	< 100
43		< 10	< 100	< 100
44		< 10	< 100	< 100
45		< 10	< 100	< 100
46		< 10	< 100	< 100

(continuación)

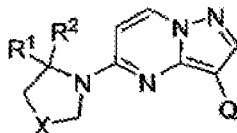
Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
47		< 10	< 100	< 100
48		< 10	< 100	< 100
49		< 10	< 10	< 100
50		< 10	< 100	< 10
51		< 10		
52		< 10		
53		< 10		< 100
54		> 100		
55		< 10		< 100

(continuación)

Compuesto químico n.º	Estructura	CI ₅₀ (nM)		
		Ensayo enzimático	Ensayo basado en células (TF-1)	Ensayo basado en células (KM12)
56		> 100		
57		< 10		< 100
58		< 10		< 10
59		< 10		< 100
60		< 10		< 100
61		< 10	< 100	< 100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo:



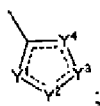
Fórmula I

R¹ es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, alcoxi C1-C4 lineal y alcoxi C1-C4 ramificado;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal y alquilo C1-C4 ramificado;

X se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- y -CH(Z)-, en donde Z es halógeno; y

Q se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=CR³C(O)NR⁴R⁵, -C≡CC(O)NR⁴R⁵, y



en donde R³ es hidrógeno o halógeno,

en donde -NR⁴R⁵ o bien forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros o bien no forma una estructura de anillo, siendo el anillo heterocíclico un anillo o bien de heteroarilo o bien heterocicloalquilo,

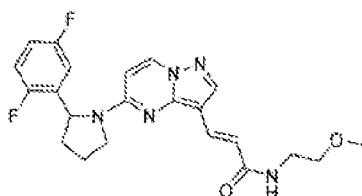
en donde, cuando -NR⁴R⁵ forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, el anillo heterocíclico de 4-7 miembros incluye un segundo heteroátomo opcional además del nitrógeno de -NR⁴R⁵ y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C1-C6 lineal, alquilo C1-C6 ramificado, hidroxilo, ácido carboxílico, ácido alquilo C1-C4 lineal carboxílico y ácido alquilo C1-C4 ramificado carboxílico,

en donde, cuando -NR⁴R⁵ no forma una estructura de anillo, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal y alquilo C1-C6 ramificado, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, alquilo C1-C6 ramificado opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo, y cicloalquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un flúor o al menos un hidroxilo,

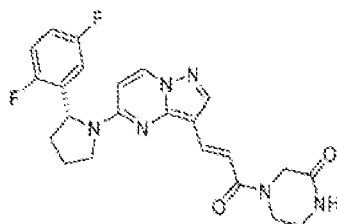
en donde cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -CH, N, O, S, -CR⁶ y -NR⁶,

en donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C4 lineal, alquilo C1-C4 ramificado, anillo de arilo de 5-6 miembros, anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, anillo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros, anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros, -NHCO-(anillo de arilo) y -CH₂CO-(anillo heterocíclico de C3-C6 miembros).

2. Un compuesto o una sal del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos químicos

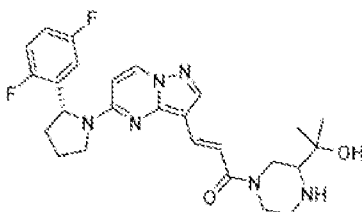


Compuesto químico 46



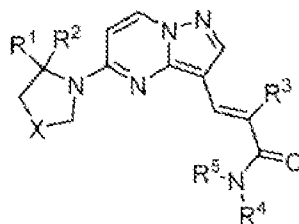
Compuesto químico 51

y



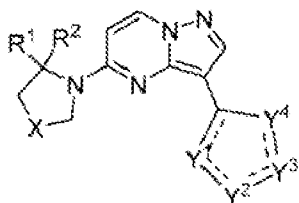
Compuesto químico 52

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, cuando $-NR^4R^5$ no forma una estructura de anillo, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C6 lineal y alquilo C1-C6 ramificado, y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en fluoroalquilo C1-C6 lineal, fluoroalquilo C1-C6 ramificado, difluoroalquilo C1-C6 lineal, difluoroalquilo C1-C6 ramificado, trifluoroalquilo C1-C6 lineal, trifluoroalquilo C1-C6 ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal, hidroxialquilo C1-C6 ramificado, difluoroalquilo C2-C6 lineal y difluoroalquilo C2-C6 ramificado.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde $-NR^4R^5$ que forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros es un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, cuando $-NR^4R^5$ forma un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, el segundo heteroátomo en el anillo heterocíclico de 4-7 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



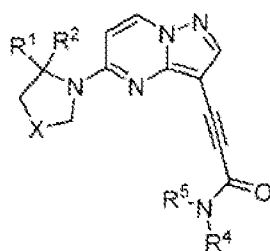
Fórmula II.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III.

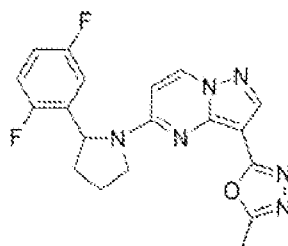
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula IV:



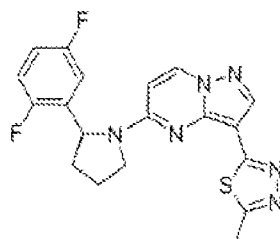
Fórmula IV.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos químicos 1-20:

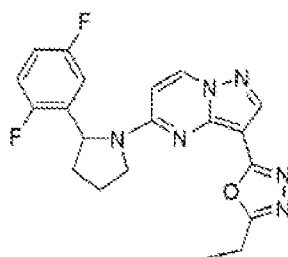
5



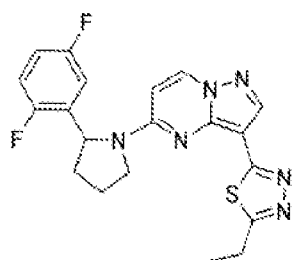
Compuesto químico 1



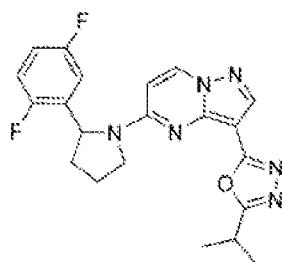
Compuesto químico 2



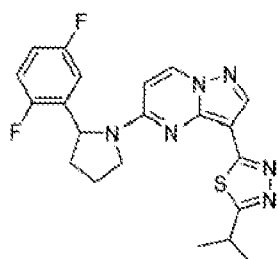
Compuesto químico 3



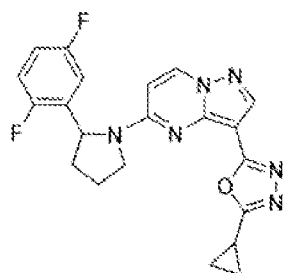
Compuesto químico 4



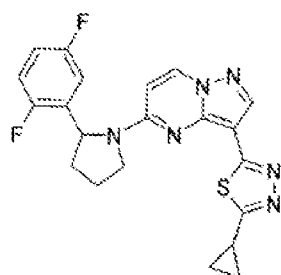
Compuesto químico 5



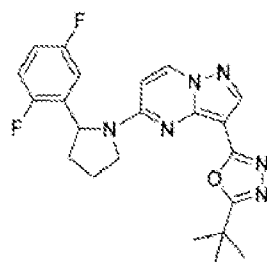
Compuesto químico 6



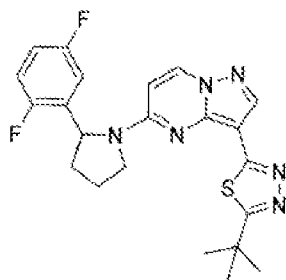
Compuesto químico 7



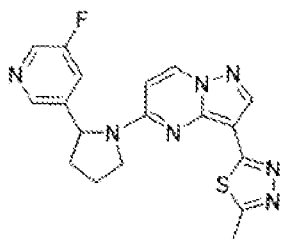
Compuesto químico 8



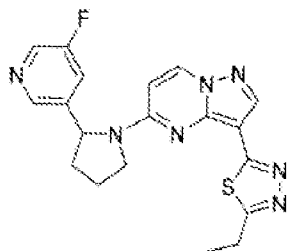
Compuesto químico 9



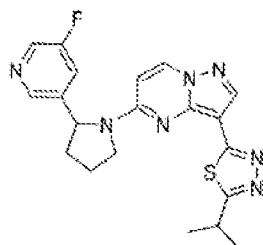
Compuesto químico 10



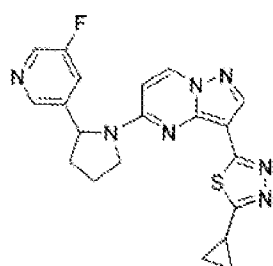
Compuesto químico 11



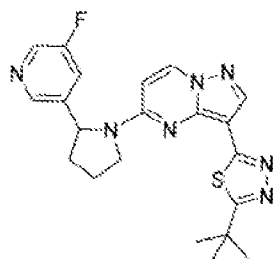
Compuesto químico 12



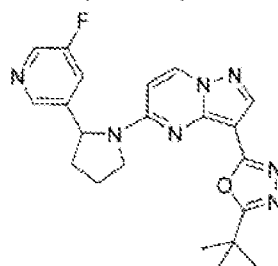
Compuesto químico 13



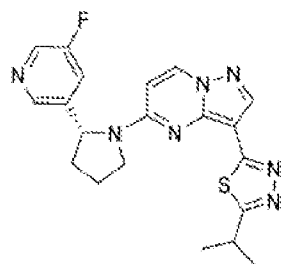
Compuesto químico 14



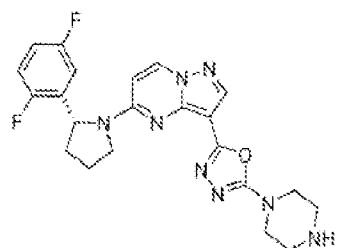
Compuesto químico 15



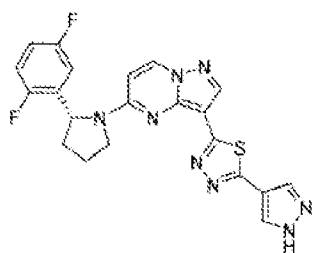
Compuesto químico 16



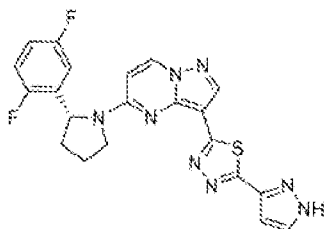
Compuesto químico 17



Compuesto químico 18

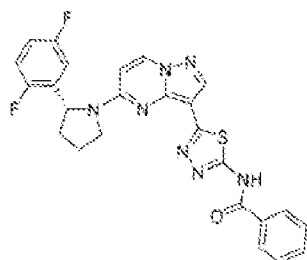


Compuesto químico 19

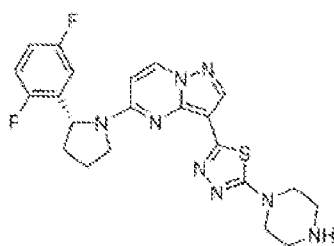


Compuesto químico 20

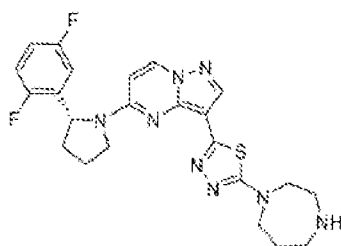
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos químicos 21-40:



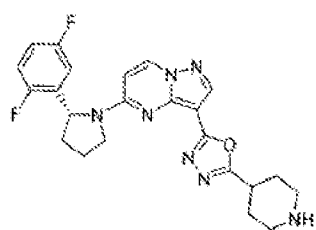
Compuesto químico 21



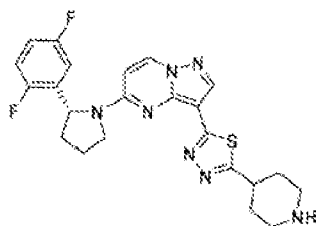
Compuesto químico 22



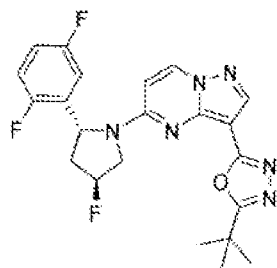
Compuesto químico 23



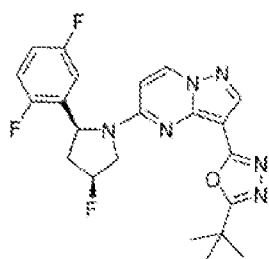
Compuesto químico 24



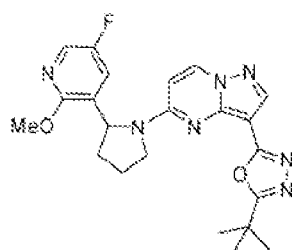
Compuesto químico 25



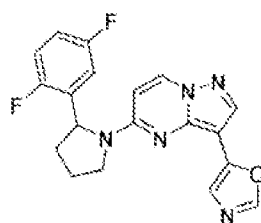
Compuesto químico 26



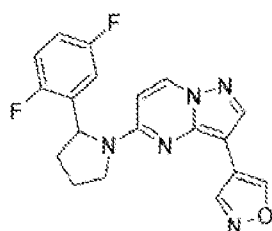
Compuesto químico 27



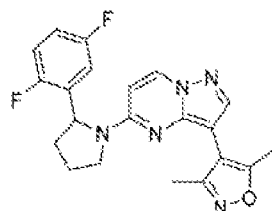
Compuesto químico 28



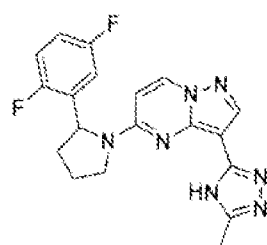
Compuesto químico 29



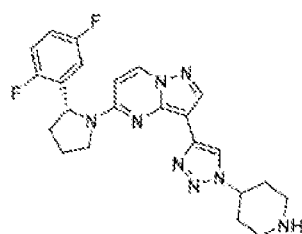
Compuesto químico 30



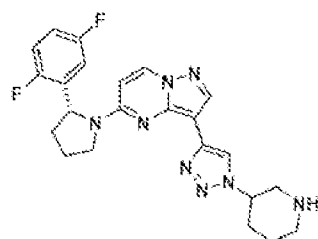
Compuesto químico 31



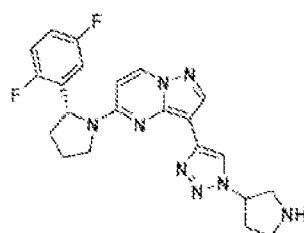
Compuesto químico 32



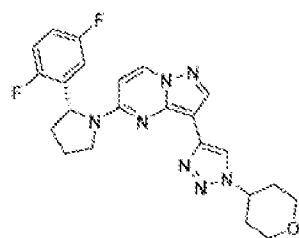
Compuesto químico 33



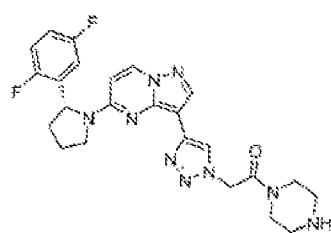
Compuesto químico 34



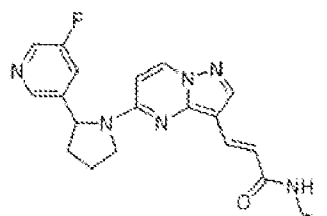
Compuesto químico 35



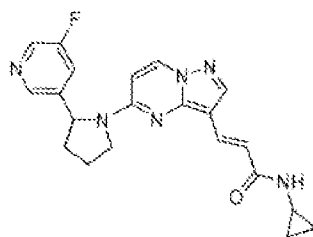
Compuesto químico 36



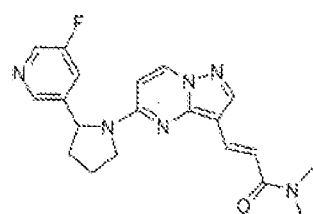
Compuesto químico 37



Compuesto químico 38

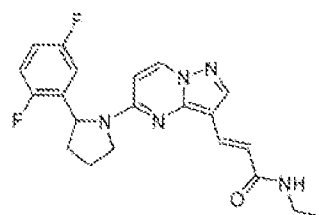


Compuesto químico 39

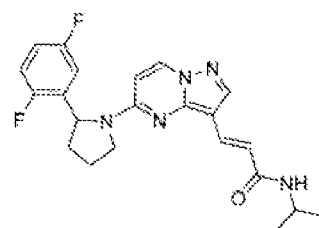


Compuesto químico 40

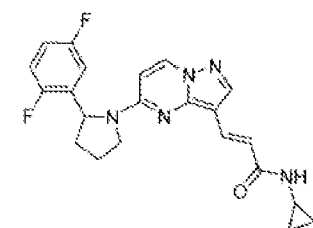
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos químicos 41-45 y 47-50:



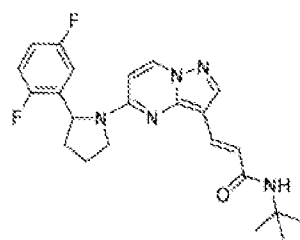
Compuesto químico 41



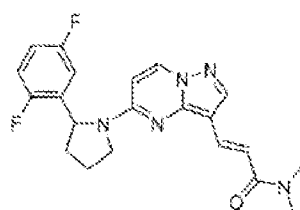
Compuesto químico 42



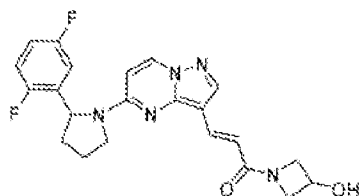
Compuesto químico 43



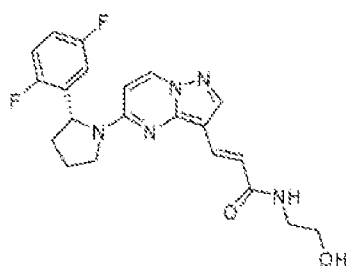
Compuesto químico 44



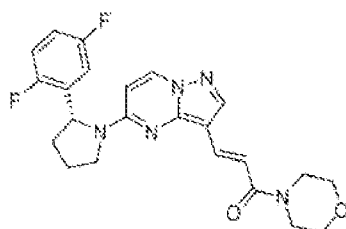
Compuesto químico 45



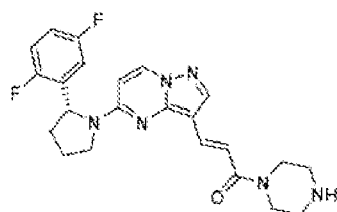
Compuesto químico 47



Compuesto químico 48

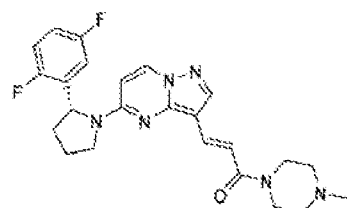


Compuesto químico 49

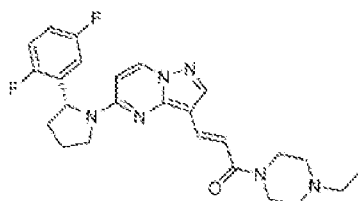


Compuesto químico 50

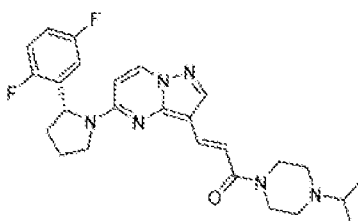
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos químicos 53-61:



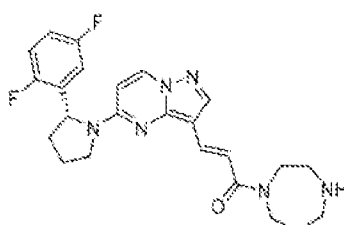
Compuesto químico 53



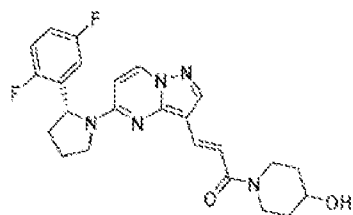
Compuesto químico 54



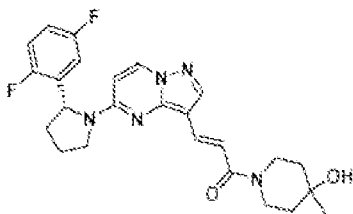
Compuesto químico 55



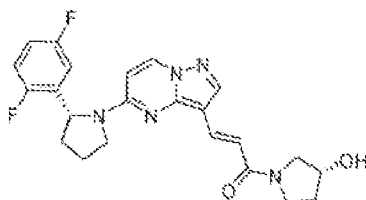
Compuesto químico 56



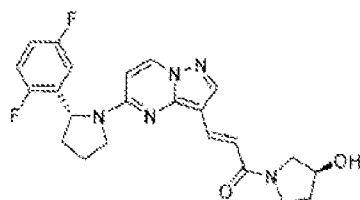
Compuesto químico 57



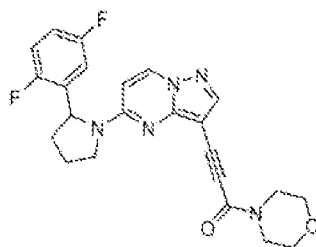
Compuesto químico 58



Compuesto químico 59



Compuesto químico 60



Compuesto químico 61

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la sal se selecciona entre el grupo que consiste en acetato, benzoato, besilato, bitartrato, bromuro, carbonato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, difosfato, salicilato, disalicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato.
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad mediada por TRK seleccionada entre el grupo que consiste en carcinoma papilar tiroideo, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón,

cáncer de colon, carcinoma de mama, neuroblastoma, dolor, caquexia, dermatitis y asma, comprendiendo el método: administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

- 5 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para inhibir una enzima TRK, comprendiendo el método: administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita dicha inhibición.